

การจำลองการจับเชิงโมเลกุลของสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งทูเมอร์โนโครซิสแฟคเตอร์แอลฟาจากเมล็ดกัญชง Molecular Docking Simulation of Anti-tumor Necrosis Factor Alpha from Hemp Seed (*Cannabis sativa* L.)

สถาปัตย์ ราชชา^{1*} กรรณิการ์ ราชชา² และเอกพนธ์ หิรัตณพินธุ์³
Satapat Racha^{1*}, Kannika Racha² and Ekkapon Hirattanapun³

¹กลุ่มวิชาเคมีเภสัชและยาจากธรรมชาติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพายัพ อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่ 50000

²กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพายัพ อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่ 50000

³กลุ่มวิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพายัพ อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่ 50000

¹Department of Pharmaceutical Chemistry and Natural Medicine, Faculty of Pharmacy, Payap University, Muang, Chiangmai 50000, Thailand

² Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmacy, Payap University, Muang, Chiangmai 50000, Thailand

³ Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Payap University, Muang, Chiangmai 50000, Thailand

*Corresponding author, e-mail: satapatto@gmail.com

(Received: Apr 24, 2020; Revised: Aug 16, 2020; Accepted: Sep 30, 2020)

บทคัดย่อ

ทูเมอร์โนโครซิสแฟคเตอร์แอลฟาเป็นโปรไซโตไคน์ที่สำคัญต่อการก่อให้เกิดการอักเสบ ไซโตไคน์นี้จึงเป็นเป้าหมายใหม่สำหรับการรักษาและป้องกันโรคทางระบบภูมิคุ้มกันที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ การศึกษาก่อนหน้านี้ได้รายงานถึงศักยภาพของสารกลุ่ม Phenolamides ในเมล็ดกัญชงว่ามีฤทธิ์ต้านการอักเสบ อย่างไรก็ตามกลไกต้านการอักเสบของสารกลุ่ม Phenolamides ยังไม่ชัดเจน ในการศึกษาที่ใช้เทคนิคการจำลองการจับเชิงโมเลกุลสำหรับทดสอบอันตรกิริยาระหว่างสารกลุ่ม Phenolamides จำนวน 5 ชนิด กับโมเลกุลทูเมอร์โนโครซิสแฟคเตอร์แอลฟา ผล พบว่าสาร Coumaroylaminobutanol glucopyranoside มีศักยภาพในการยับยั้งทูเมอร์โนโครซิสแฟคเตอร์แอลฟามากที่สุด การศึกษานี้ทำให้เข้าใจฤทธิ์ต้านการอักเสบของเมล็ดกัญชงมากขึ้น

คำสำคัญ : ทูเมอร์โนโครซิสแฟคเตอร์แอลฟา การอักเสบ เมล็ดกัญชง การจำลองการจับเชิงโมเลกุล

Abstract

A pro-cytokine tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), is a novel potential target for treatment and prevention of immune-mediated inflammation. Potential anti-inflammatory activity of phenolamides from hemp seed have been reported, but the mechanism of action is unclear. Main aim of the study was to investigate the molecular interaction between five phenolamides and TNF-alpha by molecular docking. The results showed that coumaroylaminobutanol glucopyranoside is the most promising inhibitor of TNF-alpha. This finding provides a better understanding of the molecular basis for the anti-inflammatory activity of hemp seed.

Keywords: Tumor necrosis factor alpha, Inflammation, Hemp seed, Molecular docking

บทนำ

ทูเมอร์โนโครซิสแฟกเตอร์แอลฟา (TNF-alpha) เป็นโปรไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ซึ่งมีความสัมพันธ์อย่างมากต่อการเกิดโรคทางระบบภูมิคุ้มกัน (Immune-mediated diseases) เช่น โรคสะเก็ดเงิน โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เป็นต้น แนวทางหนึ่งในการรักษาโรคดังกล่าวคือการใช้ยากลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดี (Monoclonal antibodies) ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง TNF-alpha (TNF-alpha inhibitors) เช่น Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Infliximab เป็นต้น อย่างไรก็ตามยาเหล่านี้มีข้อจำกัดในการใช้ในด้านราคาที่สูงและต้องบริหารยาโดยการฉีดไม่สามารถบริหารยาโดยการรับประทานได้ (Mitoma *et al.*, 2018, pp. 56-63) ปัจจุบันยังไม่มียาที่มีสมบัติเป็นโมเลกุลขนาดเล็ก (Small molecule) ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง TNF-alpha มีเพียงสารผลิตภัณฑ์ทางธรรมชาติ (Natural product) เช่น Resveratrol ที่มีรายงานการตรวจพิสูจน์กลไกการออกฤทธิ์ยับยั้ง TNF-alpha ด้วยการศึกษาในคอมพิวเตอร์ (*In silico*) (Wu *et al.*, 2016, pp. 745-752) การทดสอบในหลอดทดลอง (*In vitro*) และในสิ่งมีชีวิต (*In vivo*) (Poulsen *et al.*, 2015, pp. 1124-1136) ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมุ่งที่จะค้นหาสารโมเลกุลขนาดเล็กชนิดใหม่ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง TNF-alpha จากผลิตภัณฑ์ทางธรรมชาติที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ เพื่อให้ได้สารที่มีศักยภาพในการพัฒนาหรือนำไปใช้ประโยชน์ทางคลินิกในอนาคต

เมล็ดกัญชง (*Cannabis sativa* L.) ถูกนำมาใช้ประโยชน์ด้านการบริโภคและปศุสัตว์ เนื่องจากมีโปรตีน และกรดไขมันที่มีประโยชน์ เช่น Oleic acid, Linoleic acid และ Alpha-linolenic acid เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ลดปวด ลดการอักเสบ แก้อาการโรคผิวหนัง แก้อาการปวด และเมล็ดกัญชงยังมีสาร Delta-9-tetrahydrocannabinol ที่มีผลต่อจิตประสาทในปริมาณน้อยจึงไม่ทำให้เกิดฤทธิ์เสพติด (Crescente *et al.*, 2018, pp. 733-749) จากเหตุผลดังกล่าวทำให้เมล็ดกัญชงได้รับความสนใจมากขึ้น ในงานวิจัยก่อนหน้านี้รายงานถึงประสิทธิภาพในการต้านการอักเสบของสารกลุ่ม Phenolamides ที่พบในเมล็ดกัญชง เช่นสาร Coumaroylaminobutanol glucopyranoside ที่มีฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการอักเสบในระบบประสาท (Zhou *et al.*, 2018, pp. 57-61) สาร N-trans-caffeoyltyramine มีฤทธิ์ปกป้องเซลล์ประสาท และสาร N-trans-feruloyltyramine พบว่ามีฤทธิ์ต้านการอักเสบ (Crescente *et al.*, 2018, pp. 733-749) อย่างไรก็ตามกลไกในการต้านการอักเสบของสารกลุ่มดังกล่าวในระดับโมเลกุลยังไม่แน่ชัด

การจำลองการจับเชิงโมเลกุล (Molecular docking) เป็นเทคนิคทางคอมพิวเตอร์สำหรับจำลองการเข้าจับระหว่างสารทดสอบ (Ligand) กับโมเลกุลเป้าหมาย (Receptor) ที่สนใจ แล้วรายงานผลออกมาเป็นค่าพลังงานการเข้าจับ (Binding affinity) ค่าพลังงานดังกล่าวสามารถใช้ทำนายฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารที่ทดสอบได้ และยังเป็นเทคนิคที่ใช้อย่างแพร่หลายในกระบวนการพัฒนาและวิจัยยา เช่น ยาต้านไวรัสเอชไอวี (HIV) ในกลุ่ม Protease inhibitors (Razzaghi-Asl *et al.*, 2015, pp. 785-802) และยาลดระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานในกลุ่ม Thiazolidinediones (Naim *et al.*, 2018, pp. 98-112) เป็นต้น โดยเทคนิคนี้มีข้อดีคือ มีความแม่นยำสูง สามารถช่วยลดค่าใช้จ่าย ตลอดจนลดจำนวนและขั้นตอนการทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาทั้งการทดสอบในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลอง (Pagadala *et al.*, 2017, pp. 91-102) นอกจากนี้ในกระบวนการพัฒนายาและวิจัยยาใหม่ ข้อมูลต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับวิธีการเมแทบอลิซึมโดยเฉพาะเอนไซม์ Cytochrome P450s (CYPs) พบว่ามีความสำคัญในทางคลินิกในการทำนายการเกิดอันตรกิริยา (Interaction) ระหว่างยากับสารต่างๆ ได้ (Awortwe *et al.*, 2019, pp. 397-408)

การศึกษานี้จึงอาศัยเทคนิคทางคอมพิวเตอร์เพื่อศึกษาความเป็นไปได้ที่สารกลุ่ม Phenolamides ในเมล็ดกัญชงจะมีฤทธิ์ยับยั้ง TNF-alpha และวิถีเมแทบอลิซึม ผลของการศึกษานี้นำไปสู่การสร้างความรู้ใหม่เพื่อต่อยอดในการพัฒนายาและประยุกต์องค์ความรู้เหล่านี้มาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ได้

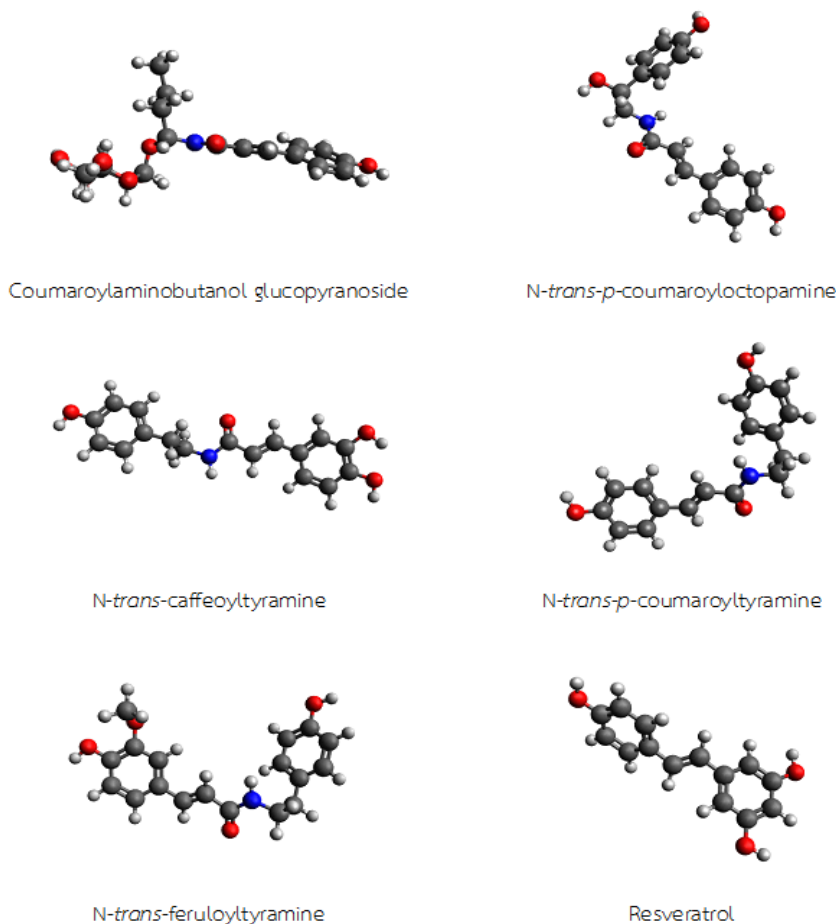
วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อจำลองการจับเชิงโมเลกุลของสารกลุ่ม Phenolamides จากเมล็ดกัญชงกับ TNF-alpha
2. เพื่อทดสอบอันตรกิริยาระหว่างโมเลกุลของสารกลุ่ม Phenolamides จากเมล็ดกัญชง กับ TNF-alpha
3. เพื่อทดสอบอันตรกิริยาระหว่างสารกลุ่ม Phenolamides จากเมล็ดกัญชงกับเอนไซม์ CYPs

วิธีดำเนินการวิจัย

การเตรียมโครงสร้างโมเลกุลของโปรตีนเป้าหมายและลิแกนด์

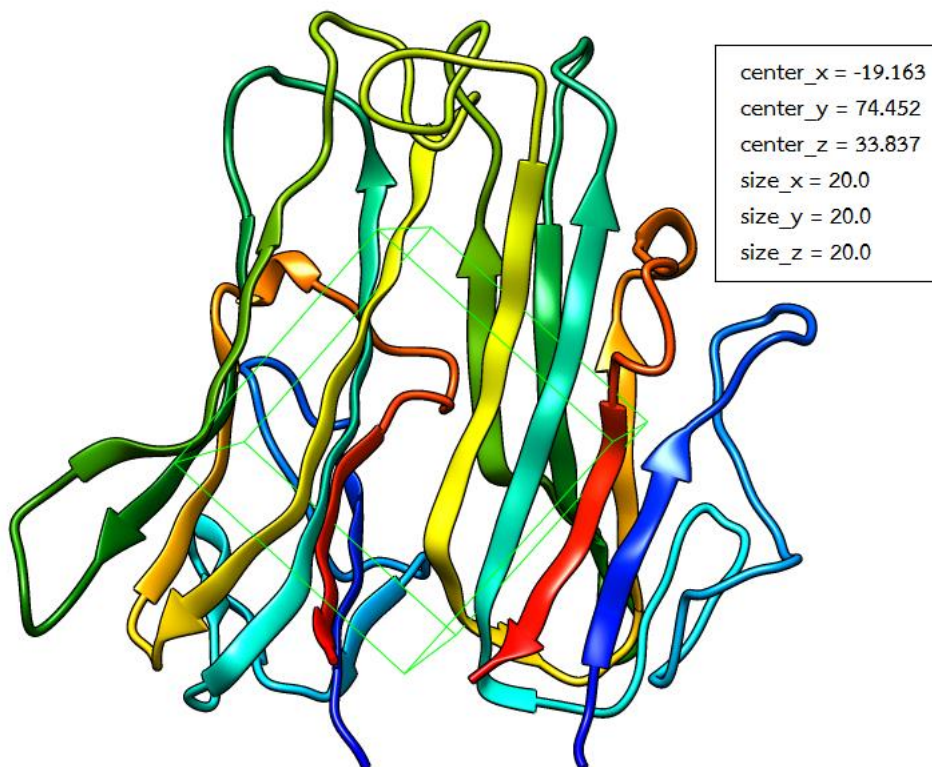
โปรตีนที่ใช้จำลองการจับเชิงโมเลกุลแบบจำกัดการหมุนอาศัยข้อมูลโครงสร้างเอกซเรย์ของ TNF-alpha จากฐานข้อมูลโปรตีนโครงสร้าง (Protein Data Bank, PDB) รหัส 2AZ5 จากนั้นดาวน์โหลดโครงสร้างเอกซเรย์สามมิติของ TNF-alpha แล้วจัดเตรียมโครงสร้างโปรตีนด้วยชุดโปรแกรม UCSF Chimera 1.13 เพื่อกำจัดโมเลกุลน้ำหรือโมเลกุลอื่นๆ คงเหลือเพียงโครงสร้างโปรตีน TNF-alpha เพียงอย่างเดียว ส่วนการเตรียมลิแกนด์ใช้ข้อมูลโครงสร้างสามมิติจากฐานข้อมูล Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) โดยดาวน์โหลดโครงสร้างลิแกนด์จากหมายเลขรหัส (Pubchem CID) ดังต่อไปนี้ Coumaroylaminobutanol glucopyranoside (CID132471524), N-trans-p-coumaroyloctopamine (CID23874492), N-trans-caffeoyltyramine (CID9994897), N-trans-p-coumaroyltyramine (CID5372945), N-trans-feruloyltyramine (CID5280537) และสารอ้างอิง Resveratrol (CID445154) ที่มีรายงานการเข้าจับกับโปรตีนโครงสร้าง TNF-alpha รหัส 2AZ5 (Wu *et al.*, 2016, pp. 745-752) จากนั้นทำ Optimization ด้วยสมการสนามพลัง Merck molecular force field 94 (MMFF94) เพื่อให้ได้โครงสร้างสามมิติที่เหมาะสมโดยโปรแกรม Avogadro ดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 โครงสร้างสามมิติของลิแกนด์ที่ได้จากโปรแกรม Avogadro

การจำลองการจับเชิงโมเลกุล

จำลองการจับเชิงโมเลกุลด้วยโปรแกรม UCSF Chimera 1.13 (Pettersen *et al.*, 2004, pp. 1605-1612) และส่วนเสริมจาก Autodock Vina (Trott & Olson, 2010, pp. 455-461) โดยใช้คำสั่ง Dock prep ใน UCSF Chimera 1.13 เพื่อเตรียมลิแกนด์และโมเลกุลเป้าหมาย จากนั้นกำหนดขนาดและตำแหน่งบริเวณที่ออกฤทธิ์ดังภาพที่ 2 ผลลัพธ์ที่ได้จะแสดงเป็นค่าพลังงานการเข้าจับที่เหมาะสมของแต่ละโมเลกุล (Vina score; kcal/mol) โดยเปรียบเทียบกับ Resveratrol



ภาพที่ 2 บริเวณตำแหน่งออกฤทธิ์ของ TNF-alpha

การทดสอบอันตรกิริยาระหว่างลิแกนด์กับโมเลกุลเป้าหมาย

ใช้โปรแกรม Discovery studio visualizer 2017 วิเคราะห์ตำแหน่งของโครงสร้างกรดแอมิโน และรูปแบบการเข้าจับของลิแกนด์ที่มีความสำคัญในการเข้าจับกับโมเลกุลเป้าหมาย (Wang *et al.*, 2015, pp. 81-85)

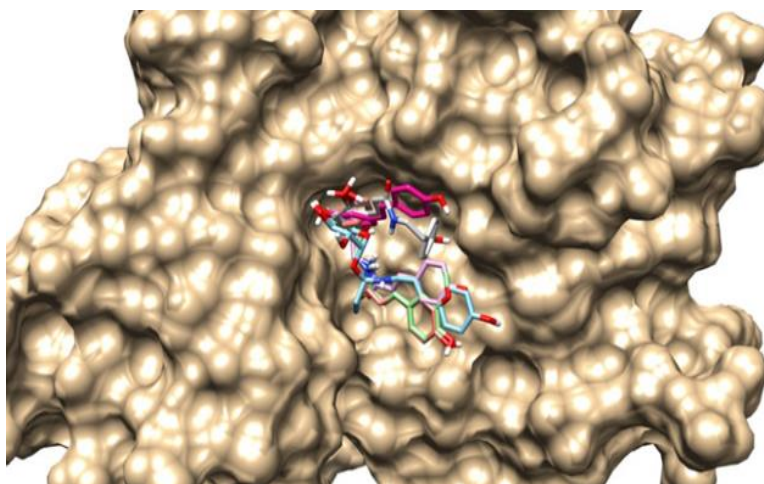
การทดสอบอันตรกิริยาระหว่างลิแกนด์กับเอนไซม์ CYPs

ใช้ข้อมูล Canonical SMILES ของสารแต่ละชนิดจากฐานข้อมูล Pubchem นำมาทำนายการเกิดอันตรกิริยากับเอนไซม์ CYP isoforms ดังต่อไปนี้ CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 และ CYP3A4 โดยใช้แหล่งข้อมูลทางเคมีสารสนเทศศาสตร์ (Cheminformatics) จาก SwissADME ([Http://www.swissadme.ch](http://www.swissadme.ch)) (Daina *et al.*, 2017, p. 42717)

ผลและอภิปรายผลการวิจัย

การจำลองการจับเชิงโมเลกุล

การทดสอบการเข้าจับกันระหว่างสารกลุ่ม Phenolamides ในเมล็ดถั่วเหลืองทั้ง 5 ชนิด กับ TNF-alpha ด้วยโปรแกรม UCSF Chimera 1.13 ร่วมกับส่วนเสริม Autodock Vina แบบจำกัดการหมุนพบว่าค่า Binding affinity ของสารทั้ง 5 ชนิด ได้แก่ Coumaroylaminobutanol glucopyranoside, *N-trans-p*-coumaroyloctopamine, *N-trans*-caffeoyltyramine, *N-trans-p*-coumaroyltyramine, *N-trans*-feruloyltyramine มีค่าเท่ากับ -7.7, -7.4, -7.3, -7.1 และ -7.1 kcal/mol ตามลำดับ ค่า Binding affinity เป็นค่าที่บ่งบอกถึงความสามารถในการเข้าจับของลิแกนด์และโมเลกุลเป้าหมาย โดยลิแกนด์ที่มีค่า Binding affinity ต่อโมเลกุลเป้าหมายต่ำ จะบ่งชี้ว่าลิแกนด์นั้นสามารถเข้าจับกับโมเลกุลเป้าหมายได้ดี ดังนั้นหากพิจารณาค่า Binding affinity ของสาร Phenolamides ทั้ง 5 ชนิด Coumaroylaminobutanol glucopyranoside มีค่า Binding affinity ต่อ TNF-alpha ต่ำที่สุด (-7.7 kcal/mol) แสดงว่ามีความสามารถในการเข้าจับกับ TNF-alpha ได้ดีที่สุด และเมื่อพิจารณาเปรียบเทียบสารทั้ง 5 ชนิดกับสารมาตรฐานในการทดสอบฤทธิ์ด้านการอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ TNF-alpha คือ Resveratrol พบว่า Resveratrol มีค่า Binding affinity ในการเข้าจับกับ TNF-alpha เท่ากับ -6.7 kcal/mol แสดงว่าสารทั้ง 5 ชนิดอาจจะมีความสามารถในการเข้าจับกับ TNF-alpha เช่นเดียวกับ Resveratrol นอกจากนี้ การจัดเรียงตัวของโครงสร้างของสารทั้ง 5 ชนิด ยังอยู่ในบริเวณตำแหน่งที่ออกฤทธิ์เดียวกัน (ภาพที่ 3) จึงอาจกล่าวได้ว่า สารกลุ่ม Phenolamides ในเมล็ดถั่วเหลืองทั้ง 5 ชนิด อาจมีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบผ่านกลไกการยับยั้ง TNF-alpha เหมือนสารอ้างอิง Resveratrol ที่เคยมีรายงานการศึกษาทั้งในเครื่องคอมพิวเตอร์ (Wu et al., 2016, pp. 745-752) ในหลอดทดลอง และในสิ่งมีชีวิต (Poulsen et al., 2015, pp. 1124-1136)

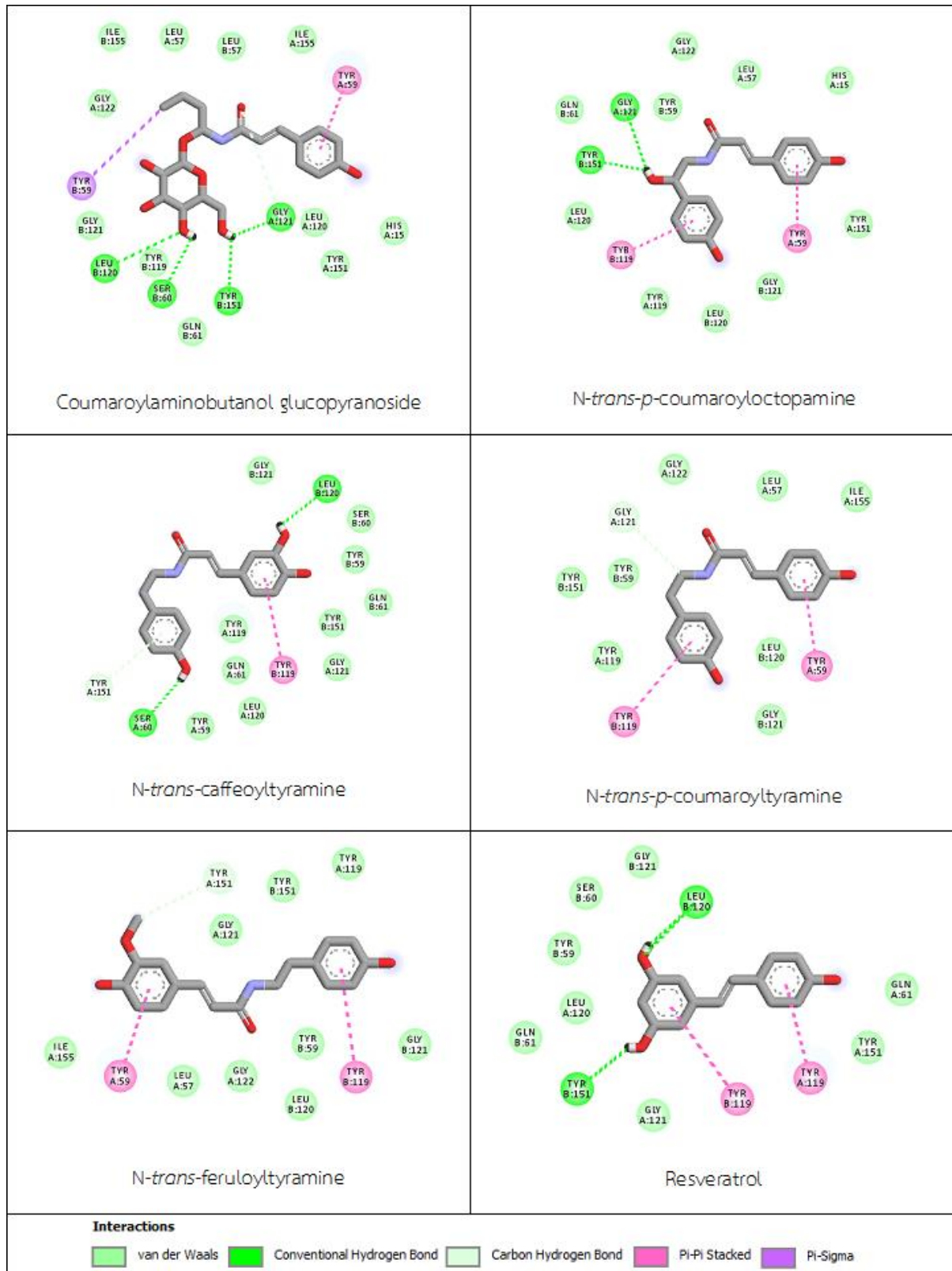


ภาพที่ 3 การจัดเรียงตัวของสารประกอบในบริเวณตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ของ Coumaroylaminobutanol glucopyranoside (สีฟ้า), *N-trans-p*-coumaroyloctopamine (สีม่วง), *N-trans*-caffeoyltyramine (สีเขียว), *N-trans-p*-coumaroyltyramine (สีแดง), *N-trans*-feruloyltyramine (สีเทา) และ Resveratrol (สีชมพู)

การทดสอบอันตรกิริยาระหว่างลิแกนด์กับโมเลกุลเป้าหมาย

ในการเข้าจับกันระหว่างลิแกนด์กับโมเลกุลเป้าหมายนั้น โดยทั่วไปแล้วจะเกี่ยวข้องกับพันธะไฮโดรเจน (Hydrogen bond) และปฏิสัมพันธ์แบบไฮโดรโฟบิก (Hydrophobic interaction) จากการศึกษาการเข้าจับของลิแกนด์กับ TNF-alpha พบว่า ภายในบริเวณที่ออกฤทธิ์มีกรดแอมิโนที่เกี่ยวข้องในการเกิดอันตรกิริยา ได้แก่ His15, Leu57, Tyr59, Ser60, Gln61,

Tyr119, Leu120, Gly121, Gly122, Tyr151, Ile155 ที่ตำแหน่ง Chain A และ Leu57, Tyr59, Ser60, Gln61, Tyr119, Leu120, Gly121, Tyr151, Ile155 ที่ตำแหน่ง Chain B (ภาพที่ 4)



ภาพที่ 4 อันตรกิริยาระหว่างลิแกนด์กับโมเลกุลเป้าหมาย

โดย Coumaroylaminobutanol glucopyranoside ซึ่งเป็นสารที่มีค่าพลังงานการเข้าจับดีที่สุดเมื่อเทียบกับสารอื่น สามารถเกิดอันตรกิริยากับ TNF-alpha โดยเกิดพันธะไฮโดรเจนที่บริเวณ Gly121 ของ Chain A และ Ser60, Leu120, Tyr151 ที่บริเวณ Chain B ในขณะที่การเกิดพันธะโควาเลนต์ที่บริเวณ Gly121 ของ Chain A ทำให้การจับกันระหว่างโมเลกุลมีความเสถียรมากกว่าสารอื่นๆ นอกจากนี้ยังสามารถเกิดอันตรกิริยาแบบ Pi-Pi และ Pi-Sigma ที่บริเวณ Tyr59 ของ Chain A และ Chain B ตามลำดับ ในส่วนของ Resveratrol นั้นพบว่าไม่สามารถเกิดปฏิกิริยากับกรดแอมิโน Tyr59 ที่บริเวณ Chain A ได้ และไม่สามารถเกิดพันธะโควาเลนต์กับบริเวณที่ออกฤทธิ์ของ TNF-alpha จึงเป็นสาเหตุให้มีค่าพลังงานในการเข้าจับน้อยที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับสารอื่นๆ ดังนั้นจากการศึกษาครั้งนี้ทำให้ทราบว่า การเกิดพันธะโควาเลนต์มีความสำคัญในการเข้าจับระหว่างลิแกนด์กับโมเลกุล TNF-alpha นอกจากนี้กรดแอมิโน Tyr59, Ser60, Gly121 ที่ Chain A และ Tyr59, Ser60, Leu120, Tyr151 ที่ Chain B เป็นกรดแอมิโนที่มีความสำคัญในการเข้าจับกับ TNF-alpha

การทดสอบอันตรกิริยาระหว่างลิแกนด์กับเอนไซม์ CYPs

ปัจจุบันนอกจากยาแผนปัจจุบันที่ผู้ป่วยได้รับจากแพทย์หรือเภสัชกรแล้ว ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังสามารถหาผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหรือสมุนไพรต่างๆมาใช้เป็นทางเลือกโดยมักจะใช้ร่วมกับยาที่ใช้อยู่เป็นประจำ อย่างไรก็ตามโดยข้อเท็จจริงแล้วผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหรือสมุนไพรส่วนใหญ่จะประกอบด้วยสารเคมีหลายชนิด ทำให้อาจเกิดปัญหาในด้านการตอบสนองของยาได้ (Awortwe *et al.*, 2019, pp. 397-408)

CYPs เป็นกลุ่มเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการเมแทบอลิซึมยาและสารเคมีต่างๆจากนอกร่างกาย ยาหรือสารที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYPs ถ้าให้ร่วมกับยาชนิดอื่นที่เมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYPs ชนิดเดียวกัน อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่ไม่พึงประสงค์ โดยส่งผลให้ระดับยาที่ได้รับมีความเข้มข้นเพิ่มขึ้น เกิดการตอบสนองทางเภสัชวิทยาที่เพิ่มขึ้นหรือเกิดพิษได้ (Guengerich *et al.*, 2016, pp. 625-640) ดังนั้นการทราบสมบัติของสารในการยับยั้งเอนไซม์ CYPs จึงเป็นประโยชน์อย่างมากในการทำนายผลที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้สมุนไพรหรือสารต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึม สำหรับความหลากหลายของเอนไซม์ CYPs isoforms ที่เกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึมยาที่มีความสำคัญทางคลินิกมีดังต่อไปนี้ เช่น CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 และ CYP3A4

ผลการทดสอบสมบัติการยับยั้งเอนไซม์ CYPs isoforms ของสารกลุ่ม Phenolamides ที่พบในเมล็ดักยุงแสดงในตารางที่ 1 พบว่าเอนไซม์ CYPs ทั้ง 5 ชนิด มีเอนไซม์ CYP1A2 และ CYP2C19 ที่ไม่ถูกยับยั้งโดยสารในเมล็ดักยุง ดังนั้นเมล็ดักยุงอาจเกิดอันตรกิริยากับยาที่เมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP3A4 เช่น ยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม Statins ยาต้านไวรัสกลุ่ม Protease inhibitors เป็นต้น รวมถึงยารักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้ากลุ่ม Tricyclic anti-depressants และ Serotonin reuptake inhibitors ที่เมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP2D6 เป็นหลัก ตลอดจนยาต้านการเกิดลิ่มเลือด ได้แก่ ยา Warfarin ซึ่งจัดเป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกเป็นอันตรายต่อชีวิต หากให้ร่วมกับยาหรือสารที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 (English *et al.*, 2012, pp. 376-390)

ตารางที่ 1 ข้อมูลอันตรกิริยาของระหว่างสารกลุ่ม Phenolamides และเอนไซม์ CYPs

CYP isoforms	PubChem CID					
	132471524	23874492	9994897	5372945	5280537	445154
CYP1A2	No	No	No	No	No	Yes
CYP2C19	No	No	No	No	No	No
CYP2C9	No	No	Yes	No	No	Yes
CYP2D6	No	No	Yes	Yes	Yes	No
CYP3A4	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes

แต่เมื่อพิจารณาสมบัติการยับยั้งเอนไซม์ CYPs ของสารกลุ่ม Phenolamides ในเมล็ดกล้วยงแต่ละชนิด พบว่าสาร Coumaroylaminobutanol glucopyranoside (CID132471524) และ N-trans-p-coumaroyloctopamine (C ID 23874492) ไม่มีสมบัติยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYPs จึงมีโอกาสเกิดอันตรกิริยาที่ไม่พึงประสงค์น้อยกว่าสาร N-trans-caffeoyltyramine, N-trans-p-coumaroyltyramine และ N-trans-feruloyltyramine

สรุปผลการวิจัย

การทดสอบนี้ แสดงให้เห็นว่าสารกลุ่ม Phenolamides ทั้ง 5 ชนิดในเมล็ดกล้วยงมีศักยภาพ (Promising compounds) ในการยับยั้ง TNF-alpha โดยสาร Coumaroylaminobutanol glucopyranoside เป็นสารที่มีศักยภาพมากที่สุด นอกจากนี้ยังพบว่าสารดังกล่าวไม่มีสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ CYPs ดังนั้นสาร Coumaroylaminobutanol glucopyranoside จึงมีความเหมาะสมในการนำไปเป็นสารต้นแบบ (Lead compound) สำหรับพัฒนาายที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบผ่านกลไกยับยั้ง TNF-alpha ทั้งในแง่ของประสิทธิภาพและความปลอดภัย

เอกสารอ้างอิง

- Awortwe, C., Bruckmueller, H., & Cascorbi, I. (2019). Interaction of herbal products with prescribed medications: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacological research*, 141, 397-408.
- Crescente, G., Piccolella, S., Esposito, A., Scognamiglio, M., Fiorentino, A., & Pacifico, S. (2018). Chemical composition and nutraceutical properties of hempseed: an ancient food with actual functional value. *Phytochemistry Reviews*, 17(4), 733-749.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7, 42717.
- English, B. A., Dortch, M., Ereshefsky, L., & Jhee, S. (2012). Clinically significant psychotropic drug-drug interactions in the primary care setting. *Current Psychiatry Reports*, 14(4), 376-390.
- Guengerich, F. P., Waterman, M. R., & Egli, M. (2016). Recent Structural Insights into Cytochrome P450 Function. *Trends in Pharmacological Sciences*, 37(8), 625-640.
- Mitoma, H., Horiuchi, T., Tsukamoto, H., & Ueda, N. (2018). Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents - Comparison among therapeutic TNF- α antagonists. *Cytokine*, 101, 56-63.

- Naim, M. J., Alam, O., Alam, M. J., Hassan, M. Q., Siddiqui, N., Naidu, V., & Alam, M. I. (2018). Design, synthesis and molecular docking of thiazolidinedione based benzene sulphonamide derivatives containing pyrazole core as potential anti-diabetic agents. *Bioorganic chemistry*, 76, 98–112.
- Pagadala, N. S., Syed, K., & Tuszynski, J. (2017). Software for molecular docking: a review. *Biophysical Reviews*, 9(2), 91-102.
- Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., & Ferrin, T. E. (2004). UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 25(13), 1605-1612.
- Poulsen, M. M., Fjeldborg, K., Ornstrup, M. J., Kjær, T. N., Nøhr, M. K., & Pedersen, S. B. (2015). Resveratrol and inflammation: Challenges in translating pre-clinical findings to improved patient outcomes. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1852(6), 1124–1136.
- Razzaghi-Asl, N., Sepehri, S., Ebadi, A., Miri, R., & Shahabipour, S. (2015). Effect of Biomolecular Conformation on Docking Simulation: A Case Study on a Potent HIV-1 Protease Inhibitor. *Iranian journal of pharmaceutical research*, 14(3), 785–802.
- Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455-461.
- Wang, Q., He, J., Wu, D., Wang, J., Yan, J., & Li, H. (2015). Interaction of α -cyperone with human serum albumin: Determination of the binding site by using Discovery Studio and via spectroscopic methods. *Journal of Luminescence*, 164, 81-85.
- Wu, J., Qu, Y., Deng, J., Liang, W., Jiang, Z., Lai, R., & Yu, Q. (2016). Resveratrol inhibition of TNF- α and IL-1 for treatment of rheumatoid arthritis: from In-Silico to In-vitro elucidation. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 9(2), 745-752.
- Zhou, Y., Wang, S., Lou, H., & Fan, P. (2018). Chemical constituents of hemp (*Cannabis sativa* L.) seed with potential anti-neuroinflammatory activity. *Phytochemistry Letters*, 23, 57-61