

เคมีคอมพิวเตอร์กับสารออกฤทธิ์ในสมุนไพรไทย

ณัฐจันทน์ จงกล*

บทคัดย่อ

การสร้างแบบจำลองทางเคมีคอมพิวเตอร์ โดยใช้การจำลองโมเลกุล (molecular modeling) ด้วยโปรแกรม AutoDock ได้มีบทบาทอย่างมากต่อการอธิบายถึงความสัมพันธ์เชิงโครงสร้างของลิแกนด์กับโปรตีนที่สนใจ บทความนี้ได้สนใจศึกษาสารออกฤทธิ์ในสมุนไพรที่มีสรรพคุณทางยาและฤทธิ์ทางเภสัช ในกลุ่ม diarylheptanoids จากสมุนไพรว่านชักมดลูก (*Curcuma comosa* Roxb.) วงศ์ Zingiberaceae กับเอนไซม์ ER- β estrogenic receptor และสารในกลุ่ม 1-naphthol analogs จากสมุนไพรทองพันชั่ง (*Rhinacanthus nasutus* Kurz) วงศ์ Acanthaceae กับเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 โดยข้อมูลที่ได้จากการทดลอง การจัดวางตัวของสารในโพรงการจับของเอนไซม์หรือบริเวณตำแหน่งออกฤทธิ์ และค่าพลังงานอันตรกิริยาของการจับ สามารถนำมาอธิบายข้อมูลเชิงโครงสร้างของสารออกฤทธิ์ในสมุนไพรเพื่อนำไปสู่ความเข้าใจและการพัฒนาเป็นสารชนิดใหม่ที่มีสรรพคุณทางยาและฤทธิ์ทางเภสัช เพื่อด้านโรคอื่นๆ ให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น

คำสำคัญ : สมุนไพรไทย, ว่านชักมดลูก, ทองพันชั่ง, โมเลกุลาร์ดอกกิ่ง

ภาควิชาวิทยาศาสตร์ประยุกต์และสังคม, วิทยาลัยเทคโนโลยีอุตสาหกรรม, มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าพระนครเหนือ

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: nathjananj@kmutnb.ac.th, njongkon@gmail.com รับเมื่อ 17 กรกฎาคม 2557 ตอบรับเมื่อ 20 พฤศจิกายน 2557

Computational approach: an application on Thai medicinal herbs

Nathjanan Jongkon *

Abstract

Computational modeling has been widely used to gain a better understanding of ligand-protein complex. In this study, molecular modeling program such as AutoDock has been exploited to gain an insight of some compounds isolated/synthesized from Thai medicinal herbs: *Curcuma comosa* Roxb. and *Rhinacanthus nasutus* Kurz. The aim of the study was to understand the three-dimensional aspects of diarylheptanoids from *Curcuma comosa* on ER- β estrogenic receptor and the synthesized 1-naphthol analogs on cyclooxygenase-I (COX-1) and cyclooxygenase-II (COX-2). Information of the binding alignment and the free energy of binding obtained from the program could help us to design a promising compound and could be applied in rational drugs design for further searchings of new compounds from Thai medicinal herbs to treat other diseases.

Keywords : Thai medicinal herbs, *Curcuma comosa* Roxb., *Rhinacanthus nasutus* Kurz, molecular docking

Department of Applied Science and Social, College of Industrial Technology, King Mongkut University of Technology North Bangkok.

* Corresponding author, E-mail: nathjananj@kmutnb.ac.th, njongkon@gmail.com Received 17 July 2014,

Accepted 20 November 2014

1. บทนำ

การแพทย์ทางเลือก (alternative medicine) หรือ สมุนไพรบำบัดนับเป็นหนึ่งในศาสตร์ที่กำลังได้รับความสนใจเป็นอย่างมากในปัจจุบัน เพราะคนไทยป่วยด้วยโรคจากพฤติกรรมกรรมกรกิน สภาพการจราจรที่ติดขัด ปัญหาด้านสังคมเศรษฐกิจและการเมือง สมุนไพรไทยจึงนับเป็นอีกหนึ่งทางเลือกของการดูแลสุขภาพในวิถีชีวิตที่รีบเร่งของคนในปัจจุบัน แต่สมุนไพรนอกจากจะให้คุณอนันต์แล้วหากรับประทานอย่างไม่ระมัดระวัง หรือไม่มีหลักวิทยาศาสตร์รองรับสรรพคุณของสมุนไพร เป็นเพียงการฟังตามกันมาจากรุ่นสู่รุ่น ก็อาจจะมีผลข้างเคียงตามมาได้ ดังนั้นจึงมีรวบรวมแนวความคิดด้านการประยุกต์ทางเคมีเชิงคำนวณ หรือ เคมีคอมพิวเตอร์ (computational chemistry approach) โดยการจำลองโครงสร้างเอนไซม์หรือโปรตีนที่เป็นโมเลกุลเป้าหมายเพื่อศึกษาการเข้าจับยึดของสารออกฤทธิ์ในสมุนไพรที่มีสรรพคุณทางยาและฤทธิ์ทางเภสัช โดยมีเป้าประสงค์ในการสร้างข้อมูลเชิงวิชาการเพื่อรองรับการใช้ประโยชน์ของสมุนไพรไทยและยังสามารถเพิ่มมูลค่าผลิตภัณฑ์ที่ผลิตจากสมุนไพรนั้นๆ ได้ด้วย

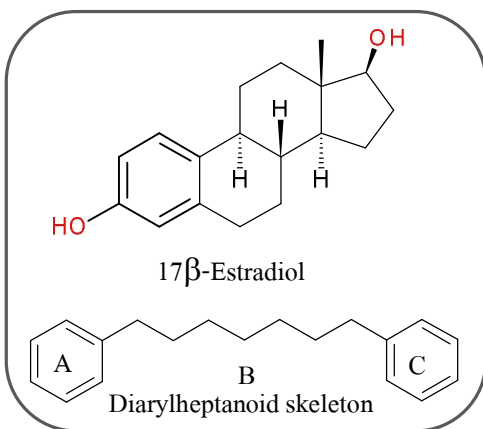
โดยแนวคิดของการสร้างแบบจำลองโดยระเบียบวิธีทางเคมีคำนวณจะอาศัยการอธิบายถึงความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างของสารออกฤทธิ์ ลักษณะการเกิดอันตรกิริยา (interaction) และ การจัดเรียงตัวใน 3 มิติ (3D alignment) ของสารที่สนใจในบริเวณตำแหน่งออกฤทธิ์ (active site) หรือ บริเวณ โพรแกรงจับ (binding site) ของเอนไซม์เป้าหมายเหมือนแบบจำลองแม่กุญแจกับลูกกุญแจ (lock and key model) ซึ่งการสร้างแบบจำลองทางเคมีคอมพิวเตอร์ นับเป็นหนึ่งในระเบียบ

วิธีที่มีความสำคัญอย่างมากในบริษัทชั้นนำของโลก ที่ต้องมีการทำวิจัยพื้นฐาน เช่น การรวบรวมข้อมูลโครงสร้างทางเคมี เช่น Lipinski's rule of five [1], ADMET (absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity) หรือ การทำแบบจำลองโมเลกุลาร์ดอกกิ้ง (molecular docking) [2] เพื่อช่วยคัดกรองสารที่มีโอกาสตกค้าง มีพิษ หรือมีโอกาสพัฒนาเป็นตัวยานำได้น้อยออกไปก่อน (screening process) โดยวัตถุประสงค์หลักก็เพื่อช่วยลดขั้นตอนงานวิจัยลงและยังลดปริมาณการใช้สารเคมีในห้องปฏิบัติการหรือ green chemistry นอกจากนี้ยังสามารถเพิ่มความรู้ในการออกฤทธิ์ของสาร เพื่อใช้ในการออกแบบสารสังเคราะห์ใหม่ๆ ให้มีคุณภาพมากขึ้น อีกทั้งยังเป็นการสร้างความรู้พื้นฐานงานวิจัย โดยนำองค์ความรู้หลากหลายศาสตร์มาประกอบรวมกันทั้ง เคมีคำนวณ เคมีอินทรีย์ เคมีเชิงฟิสิกส์ และความรู้ด้านสารออกฤทธิ์ในสมุนไพรไทย เพื่อให้มีข้อมูลพื้นฐานของผู้บริโภคในการใช้สมุนไพรอย่างถูกต้อง

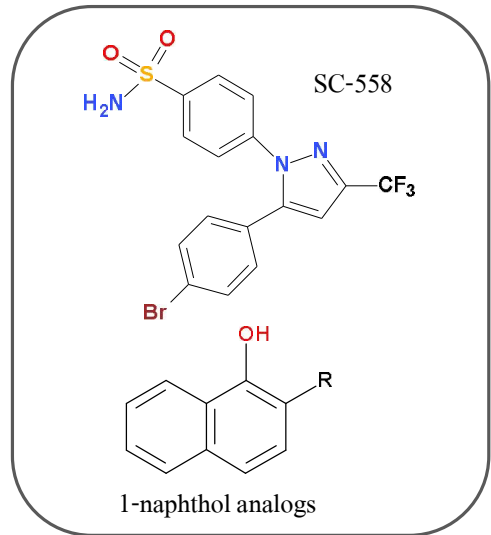
สมุนไพรที่สนใจศึกษาในงานนี้คือ ว่านชักมดลูก (*Curcuma comosa* Roxb.) วงศ์ Zingiberaceae [3-7] และ สมุนไพรทองพันชั่ง (*Rhinacanthus nasutus* Kurz) วงศ์ Acanthaceae [8-11] โดยว่านชักมดลูก เป็นสมุนไพรที่นิยมใช้แห่งรักษาอาการของสตรี เช่น ประจำเดือนมาไม่ปกติ ปวดท้องระหว่างมีประจำเดือน ตกขาว ซึ่งฤทธิ์ดังกล่าวเชื่อว่ามาจากสารกลุ่ม phytoestrogen ในรายงานทางพิษวิทยาเคมีและการทดสอบฤทธิ์ทาง estrogenic activity ของ ศ.ดร. อภิชาติ สุขสำราญ และคณะ จากภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยรามคำแหง [3] สามารถแยกสารในกลุ่ม diarylheptanoids ที่มีฤทธิ์ต่อเอนไซม์เป้าหมาย estrogen

receptor (ER- β) ได้ใกล้เคียงกับสารฮอร์โมน 17 β -Estradiol และแอนาลอกในกลุ่ม 1-naphthol จากสมุนไพรทองพันชั่ง ซึ่งมีรศ.ดร. บุญส่ง คงคาทิพย์ และ ศ.ดร. งามผ่อง คงคาทิพย์ ได้ทำการศึกษาสารออกฤทธิ์ที่สำคัญต่อการยับยั้งการอักเสบ (anti-inflammation) [6-9] และสารต้านมะเร็ง (anti-cancer) [10-11] โดยมีเอนไซม์เป้าหมายคือเอนไซม์ Cyclooxygenase I (COX-1), Cyclooxygenase II (COX-2) และ Topoisomerase II ที่หน่วยปฏิบัติการวิจัยผลิตภัณฑ์ธรรมชาติและเคมีอินทรีย์สังเคราะห์ (NPOS) ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

วัตถุประสงค์หลัก ก็เพื่อศึกษาลักษณะการจับตัวระหว่างสารแอนาลอกจากว่านชักมดลูกในกลุ่ม diarylheptanoids กับเอนไซม์เป้าหมาย estrogen receptor (ER- β) (รูปที่ 1) [3] และ สารแอนาลอก (analogs) จากสมุนไพรทองพันชั่งในกลุ่ม 1-naphthol analogs กับเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 (รูปที่ 2) [8-9] โดยใช้การจำลองโมเลกุล ด้วยโปรแกรม AutoDock [2]



รูปที่ 1 โครงสร้างของ 17 β -estradiol และโครงสร้างหลักของสารในกลุ่ม diarylheptanoids



รูปที่ 2 โครงสร้างของ SC-558 และ โครงสร้างหลักของสารแอนาลอกในกลุ่ม 1-naphthol analogs

2. ทฤษฎีและการประยุกต์งานด้านเคมีคอมพิวเตอร์กับสมุนไพรไทย

2.1 ระเบียบวิธีโมเลกุลาร์ดอกกิ้ง

เป็นระเบียบวิธีทางเคมีคอมพิวเตอร์ที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในการออกแบบยาให้มีประสิทธิภาพดีขึ้น โดยอาศัยสูตรการคำนวณทางคณิตศาสตร์ เพื่อใช้ศึกษาระบบที่มีลักษณะแม่กุญแจกับลูกกุญแจ เช่น ยาหรือ เอนไซม์ หรือแม้แต่โปรตีนจับกับโปรตีน โดยหลักการคือการนำโมเลกุลที่กำลังออกแบบมาลองสวมเข้ากับเอนไซม์เป้าหมาย (รูปที่ 3) โดยก่อนการทดลองทุกครั้งจะต้องหาสถานะการทดลอง (validation process) โดยการทดสอบการเข้าจับกันของโมเลกุลอ้างอิง (reference ligands) ที่เหมาะสมก่อนทดลองกับสารตัวอื่นๆ ที่เราสนใจ โดยจะมีโปรแกรมย่อย AutoGrid ซึ่งใช้ประมาณค่าพลังงานของเอนไซม์ ซึ่ง

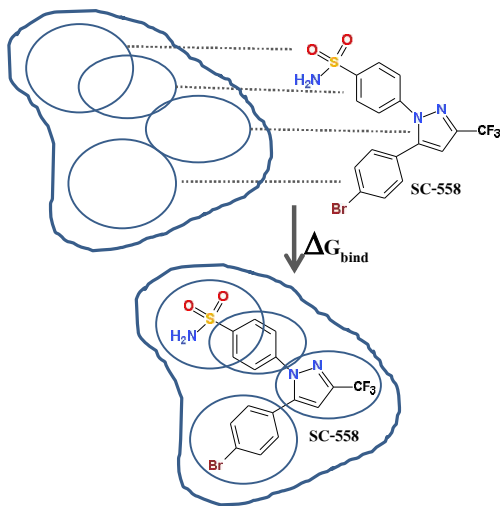
จำลองออกมาเป็นกล่องของพลังงานการจับกัน โดยใช้ Lennard Jones Potential และพลังงานศักย์ไฟฟ้า (electrostatic potential) ซึ่งเป็นสมการที่คำนวณแรงผลักระหว่างโมเลกุลที่คำนวณได้ขณะนั้น อธิบายออกมาในรูปของค่าพลังงานอิสระของการจับกัน (binding free energies, ΔG_{bind}) หากมีพลังงานต่ำ แสดงว่าสารที่เราสนใจสามารถจับกับโปรตีนของเอนไซม์ได้ดี

โดยสามารถเกิดอันตรกิริยาในตำแหน่งเดียวกันกับหมู่ 3-hydroxyl ของ 17 β -estradiol พบว่า ลักษณะการวางตัวและอันตรกิริยาของสารกลุ่มนี้ สามารถสรุปตำแหน่งที่สำคัญที่ส่งผลต่อกระบวนการจับและอันตรกิริยาได้ 3 ประการ

ประการที่ 1 หมู่ phenol ที่มาจาก Ring C (รูปที่ 1) หมู่ hydroxyl ของสารกลุ่ม diarylheptanoids สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bonding) กับหมู่อะมิโนที่มีขั้วเช่น Glu305 และ Arg346 (รูปที่ 4) ข้อมูลนี้เป็นข้อมูลพื้นฐานเพื่อสร้างแบบจำลองของสารให้มีลักษณะของหมู่ isosteres หรือหมู่ที่มีความเหมือนกันของวาเลนซ์อิเล็กตรอน พบว่าหมู่ที่ค่าความสามารถในการดึงอิเล็กตรอนสูง จะมีความสามารถในการเกิดอันตรกิริยาได้ในลักษณะคล้ายกันกับหมู่ hydroxyl ของสารหมายเลข 3, 4 และ 17 β -estradiol ส่วนสารหมายเลข 2 ที่ไม่มีหมู่ phenol จะมี binding energy และมีฤทธิ์ในการกระตุ้น ER- β ต่ำกว่า เช่นกัน

ประการที่ 2 พบว่าหมู่ heptyl หรือส่วนสายโซ่ตรงกลาง (ตารางที่ 1) เป็นหมู่ที่ต้องมีความยืดหยุ่นได้ โดยฤทธิ์ในการกระตุ้น transcriptional activation ของ ER- β มีค่าเท่ากับ 90.56% และ 87.75% (ตารางที่ 2) ของสารหมายเลข 3 และ 4 ตามลำดับ และค่าการกระตุ้นจะลดลงเมื่อดูจากข้อมูลของสารหมายเลข 1 เทียบกับสารหมายเลข 2

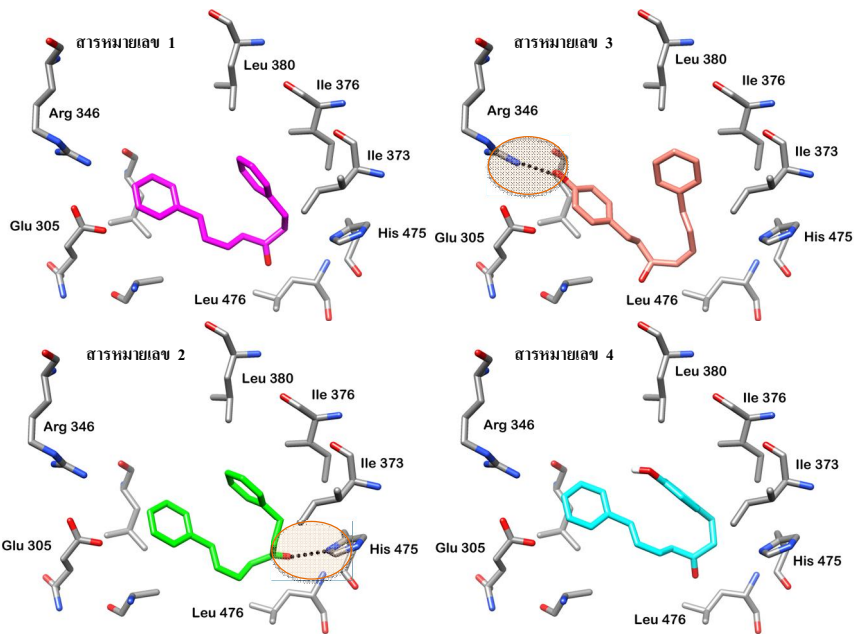
ประการสุดท้าย หมู่ phenyl ของ ring A จะพบว่าหมู่ phenyl สามารถเกิดอันตรกิริยากับหมู่อะมิโนที่ไม่มีขั้ว ได้แก่ Ile373, Ile376 และ Leu380 เป็นต้น



รูปที่ 3 ตัวอย่างหลักการของโมเลกุลาร์ดอกกิ่ง

2.2 สาร diarylheptanoids จากवानชักมดลูก

จากการศึกษาการสร้างแบบจำลองสารในกลุ่ม diarylheptanoids กับ เอนไซม์เป้าหมาย ER- β receptor ผลการศึกษา พบว่าหมู่ phenol ของสารหมายเลข 3 และ 4 มีความสำคัญต่อการจับกับ ER- β active site (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 ผลที่ได้การคำนวณและลักษณะการวางตัวใน 3 มิติ ของสารหมายเลข 1, 2, 3 และ 4

ตาราง ที่ 1 โครงสร้างของสาร diarylheptanoids และ สารอ้างอิง

สาร	โครงสร้าง	สาร	โครงสร้าง
17β-estradiol		สารหมายเลข 2	
Genistein		สารหมายเลข 3	
สารหมายเลข 1		สารหมายเลข 4	

ตารางที่ 2 พลังงานอันตรกิริยาที่คำนวณโดยใช้โปรแกรม AutoDock ของสารกลุ่ม diarylheptanoids เทียบกับค่าทางการทดลอง [3]

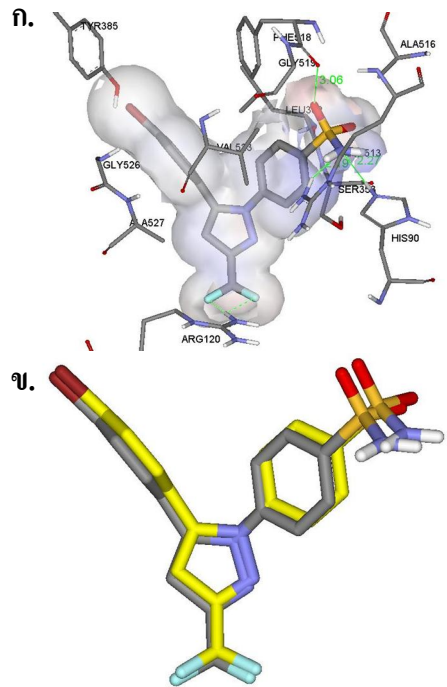
สาร	ER- β activity [3]	ΔG_{bind} kcal/mol [4]
17 β -estradiol	100	-9.29
สารหมายเลข 1	85.45	-9.06
สารหมายเลข 2	33.72	-8.37
สารหมายเลข 3	90.56	-9.13
สารหมายเลข 4	87.75	-8.67

2.2 แอนาล็อกของ 1-naphthol จากทองพันชั่ง

หน่วยปฏิบัติการวิจัยผลิตภัณฑ์ธรรมชาติและเคมีอินทรีย์สังเคราะห์ (NPOS) ได้ทำการแยกและสังเคราะห์สารในกลุ่ม 1-naphthol และ naphthoquinone จากทองพันชั่ง เพื่อทดสอบฤทธิ์ด้านการอักเสบและฤทธิ์ต้านมะเร็ง โดยได้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างของสารสังเคราะห์กับฤทธิ์ทางชีวภาพโดยแบบจำลองโมเลกุลทางคอมพิวเตอร์ของ COX-1 และ COX-2 ซึ่งเป็นเอนไซม์เป้าหมายของยาต้านการอักเสบ โดยทำการศึกษาเทียบกับสารอ้างอิงคือ SC-558 (รูปที่ 5) โดยรูปที่ 5 ก. แสดงโครงสร้างของสาร SC-558 ที่อยู่โพรงเอนไซม์และกรดอะมิโนโดยรอบที่สำคัญต่อการเกิดอันตรกิริยากับสาร SC-558 (รหัส ICX2 จากฐานข้อมูลเอนไซม์และโปรตีน www.pdb.org) รูปที่ 5 ข. แสดงโครงสร้างที่ได้จากการทดลองด้วยระเบียบวิธีโมเลกุลาร์ดอกกิ้ง จาก

กระบวนการหาสถานะการทดลองก่อนทดสอบกับสารตัวอื่นๆ ที่เราสนใจ

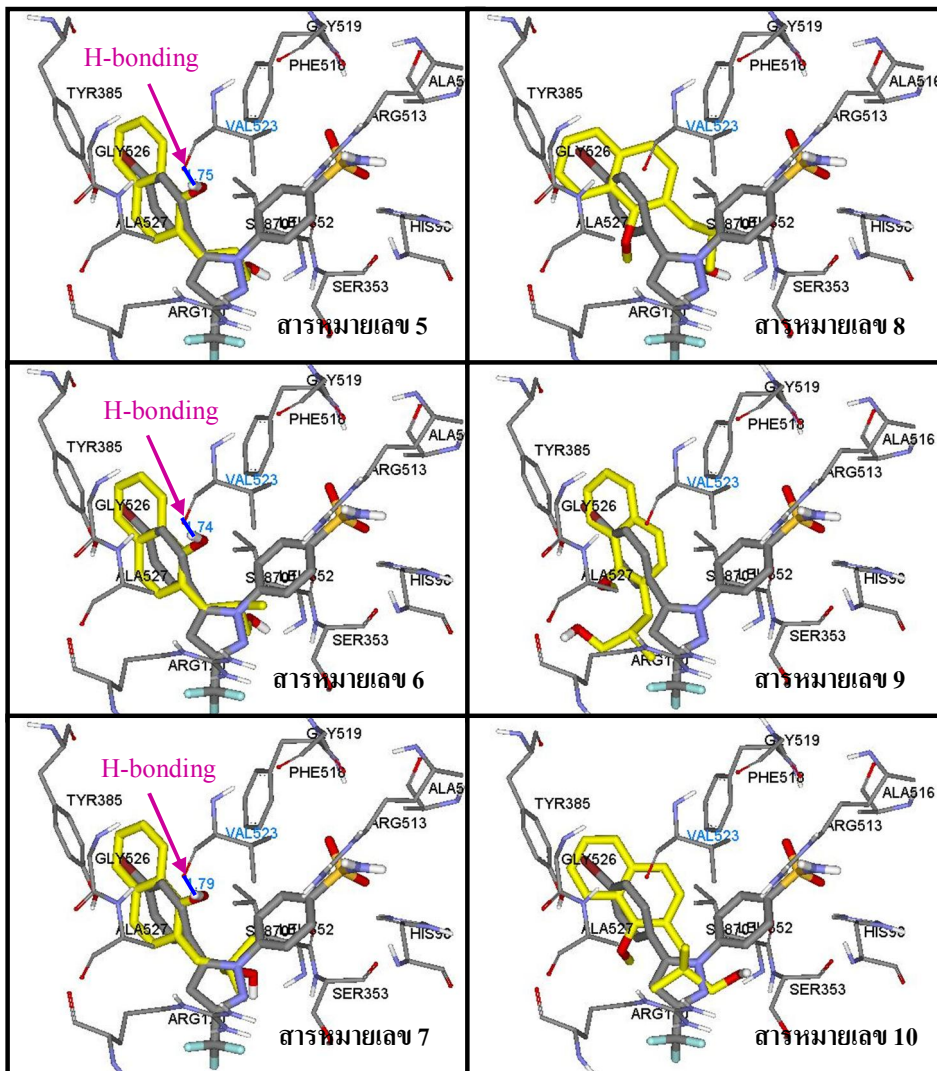
จากการศึกษาลักษณะการเข้าจับ (mode of action) ของแอนาล็อกของ 1-naphthol ที่ออกฤทธิ์ กับเอนไซม์ COX-2 พบว่าสารสังเคราะห์ที่มีหมู่ hydroxyl ที่ตำแหน่ง C-1 ออกฤทธิ์ยับยั้ง COX-2 ได้ดีกว่าสารที่ไม่มีหมู่ hydroxyl ในขณะที่เมื่อเปลี่ยนไปเป็น หมู่ methoxy ที่ตำแหน่งเดียวกัน พบว่าจะออกฤทธิ์ได้ลดลง (ตารางที่ 3)



รูปที่ 5 โครงสร้างของสาร SC-558 ที่อยู่โพรงเอนไซม์และโครงสร้างที่ได้จากการทดลองด้วยระเบียบวิธีโมเลกุลาร์ดอกกิ้ง

จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับการออกฤทธิ์ โดยใช้การศึกษาอันตรกิริยาระหว่างตัวรับกับเอนไซม์ด้วยวิธีโมเลกุลาร์ดอกกิ้ง ได้แสดงให้เห็นว่า หมู่ hydroxyl ที่ ตำแหน่ง C-1 ของโครงสร้าง naphthalene ซึ่งทำให้ออกฤทธิ์ต่อเอนไซม์ COX-2 เกิด

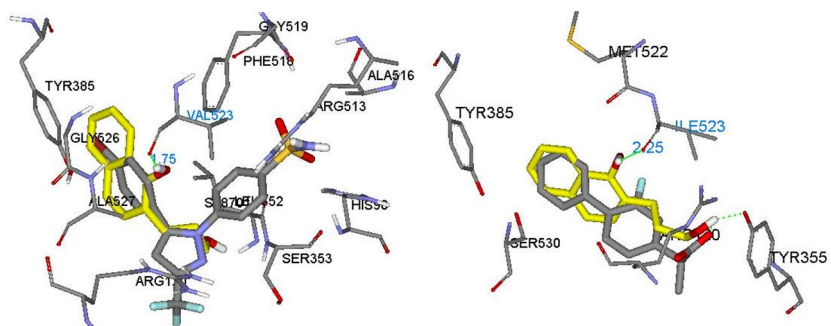
ได้คั้น สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนกับกรดอะมิโน Val523 ในโครงสร้างของเอนไซม์ COX-2 ได้ (รูปที่ 6) โดยระยะห่างของพันธะไฮโดรเจนจะอยู่ที่ 1.74 - 1.79 อังสตรอม (Å)



รูปที่ 6 ผลที่ได้จากการคำนวณและลักษณะการวางตัวใน 3 มิติ ของ 1-naphthol analogs

ตารางที่ 3 โครงสร้างของสาร 1-naphthol analogs และ สารอ้างอิง SC-558

สาร	โครงสร้าง	สาร	โครงสร้าง
SC-558		1-naphthol	
สารหมายเลข 5		สารหมายเลข 8	
สารหมายเลข 6		สารหมายเลข 9	
สารหมายเลข 7		สารหมายเลข 10	



รูปที่ 7 การวางตัวใน 3 มิติของสารหมายเลข 5 ในโพรงการจับของ COX-2 (ซ้าย) และ COX-1 (ขวา)

นอกจากนี้ เมื่อนำไปทดสอบการออกฤทธิ์ยับยั้งเทียบกับเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 พบว่าสารประกอบนี้เมื่อมีหมู่ hydroxyl ที่ตำแหน่ง C-1 ของโครงสร้าง naphthalene จะออกฤทธิ์ต่อเอนไซม์ COX-2 ได้ดีกว่า โดยพบว่าตำแหน่งพันธะไฮโดรเจน ของ 1-naphthol ที่อยู่ในโพรงมีการจับของ COX-2 มีระยะสั้นกว่าหรือมีความแข็งแรงในการเข้าจับมากกว่าเมื่อเทียบกับ COX-1 (รูปที่ 7)

3. สรุปผล

บทความนี้ได้กล่าวถึงการนำแบบจำลองโมเลกุลทางคอมพิวเตอร์ ด้วยวิธีโมเลกุลาร์ดอกกิ่ง เพื่อประยุกต์ใช้กับสมุนไพรไทย คือ ว่านชักมดลูก โดยมีสารในกลุ่ม diarylheptanoids กับ เอนไซม์เป้าหมาย estrogen receptor (ER- β) [4] โดยเปรียบเทียบกับสารอ้างอิง และ แอนาลอกของ 1-naphthol จากทองพันชั่ง [8-9] ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของแอนาลอกในกลุ่ม naphthoquinone โดยมีฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งหลายชนิด [10-11] จากการศึกษาสมุนไพรทั้ง 2 ชนิดด้วยการจำลองโมเลกุล พบว่าสามารถนำมาอธิบายกระบวนการเข้าจับหรือการวางตัวของสารที่มีฤทธิ์ทางเภสัชที่ใน 3 มิติได้ รวมทั้งสามารถระบุตำแหน่งของกรดอะมิโนที่มีความสำคัญในโพรงการจับได้ เช่น หมู่ hydroxyl ของสารกลุ่ม diarylheptanoids จะเกิดพันธะไฮโดรเจน กับ Glu305 และ Arg346 และ หมู่ hydroxyl ของ 1-naphthol analogs ที่ ตำแหน่ง C-1 สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนกับกรดอะมิโน Val 523 ในโครงสร้างของเอนไซม์ COX-2 ได้

โดยใช้การจำลองโมเลกุลด้วยโปรแกรมทางเคมีคอมพิวเตอร์เป็นอีกหนึ่งวิธีที่สามารถช่วยอธิบายการ

ออกฤทธิ์ของสารในสมุนไพรอย่างเป็นวิทยาศาสตร์ เหมาะกับการนำมาประยุกต์ใช้ในศึกษาการออกฤทธิ์ของสมุนไพรไทย โดยความรู้ดังกล่าวนี้ เป็นความรู้ที่สามารถนำไปต่อยอดสร้างแบบจำลองทางเคมีคำนวณกับสารออกฤทธิ์ในสมุนไพรอื่นๆ ที่มีฤทธิ์ทางเภสัช ที่มีต่อเอนไซม์ก่อโรครักษาได้

4. กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบพระคุณ ดร.ประสาน ตั้งยืนยงวัฒนา คณะการแพทย์แผนตะวันออก มหาวิทยาลัยรังสิต ศ.ดร. งามผ่อง คงคาทิพย์ ศ.ดร. สุภา หารหนองบัว ผศ.ดร. จักร แสงมา จากภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ ที่ให้ความรู้ คำแนะนำในการดำเนินการวิจัยและการเขียนบทความวิชาการ ภาควิทยาศาสตร์ประยุกต์และสังคม วิทยาลัยเทคโนโลยีอุตสาหกรรม สำนักวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าพระนครเหนือ เปิดโอกาสให้ทำงานวิจัย สนับสนุนเงินทุนสำหรับการทำงานวิจัยและการเขียนบทความวิชาการ

5. เอกสารอ้างอิง

- [1] C. A. Lipinski, "Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution", *Drug Discovery Today: Technologies* 1 (4), 2004, pp. 337-341.
- [2] G. Morris, D. Goodsell, R. Halliday, R. Huey, W. Hart, R. Belew and A. Olson, "Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function", *Journal of Computational Chemistry* 19, 1998, pp. 1639-1662.

- [3] A. Suksamrarn, M. Ponglikitmongkol, K. Wongkrajang, A. Chindaduang, S. Kittidanairak, A. Jankam, B.-E. Yingyongnarongkul, N. Kittipanumat, R. Chokchaisiri, P. Khetkam and P. Piyachaturawat, “Diarylheptanoids, new phytoestrogens from the rhizomes of *Curcuma comosa*: Isolation, chemical modification and estrogenic activity evaluation”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 16, 2008, pp. 6891-6902.
- [4] N. Jongkon and P. Tangyuenyongwatana, “Molecular binding modes of some active diarylheptanoids from *Curcuma comosa*: an application of molecular modeling in ER- β estrogenic receptor”, *The Thai Journal of Pharmaceutical Science* 38 (2), 2014, pp. 82-89.
- [5] P. Piyachaturawat, S. Ercharuporn and A. Suksamrarn, “Uterotrophic effect of *Curcuma comosa* in rats”, *Pharmaceutical Biology* 33, 1995, pp. 334-338.
- [6] W. Winuthayanon, P. Piyachaturawat, A. Suksamrarn, M. Ponglikitmongkol, Y. Arao, S.C. Hewitt and K.S. Korach, “Diarylheptanoid phytoestrogens isolated from the medicinal plant *Curcuma comosa*: biologic actions in vitro and in vivo indicate estrogen receptor-dependent mechanisms”, *Environmental Health Perspectives* 117, 2009, pp. 1155-1161.
- [7] P. Tangyuenyongwatana, N. Jongkon, C. Sangma and W. Gritsanapan, “Cyclooxygenase assays and molecular modeling study of some chemical constituents from *Zingiber cassumunar*”, *Journal of Thai Traditional and Alternative Medicine* 7 (2 Suppl 1), 2009, pp. 139.
- [8] N. Kongkathip, K. Hasitapan, N. Pradidphol, K. Kirtikara, N. Jongkon, B. Kongkathip, “Synthesis of novel 2-(2'-cyclopentyl)- and 2-(2'-cyclohexyl) substituted 1-naphthol derivatives with anticyclooxygenase activity”, *Current Medicinal Chemistry* 13 (30), 2006, pp. 3663-3674.
- [9] B. Kongkathip, C. Sangma, K. Kirtikara, S. Luangkamin, K. Hasitapan, N. Jongkon, S. Hannongbua and N. Kongkathip, “Inhibitory effects of 2-substituted-1-naphthol derivatives on cyclooxygenase I and II”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 13 (6), 2005, pp. 2167-2175.
- [10] N. Kongkathip, S. Luangkamin, B. Kongkathip, C. Sangma, R. Grigg, P. Kongsaree, S. Prabpai, N. Pradidphol, S. Piyaviriyagul and P. Siripong, “Synthesis of novel rhinacanthins and related anticancer naphthoquinone esters”, *Journal of Medicinal Chemistry* 47 (18), 2004, pp. 4427-4438.
- [11] N. Kongkathip, B. Kongkathip, P. Siripong, C. Sangma, S. Luangkamin, M. Niyomdecha, S. Pattanapa, S. Piyaviriyagul and P. Kongsaree, “Potent antitumor activity of synthetic 1,2-naphthoquinones and 1,4-naphthoquinones”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 11 (14), 2003, pp. 3179-3191.