Thai J. Genet. 2014, 7(1) : 16–27

พันธุศาสตร์เชิงเคมี: องค์ความรู้ทางเคมีสู่ศักราชใหม่แห่งการวิจัยทางพันธุศาสตร์

Chemical genetics: Entering the new era of genetics research with chemistry

ธนิษฐ์ ปราณีนรารัตน์

Thanit Praneenararat

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ 10330

Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

E-mail: Thanit.P@chula.ac.th

บทคัดย่อ

การวิจัยและค้นหาองค์ความรู้ใหม่ทางวิทยาศาสตร์ที่เป็นการเชื่อมโยงศาสตร์พื้นฐาน เช่น ชีววิทยาและเคมี กำลังเป็นที่สนใจอย่างมากในปัจจุบัน ซึ่งศาสตร์หนึ่งที่ได้รับประโยชน์โดยตรงจากการนำองค์ความรู้และเทคนิควิธีการทางเคมีมาใช้ ได้แก่ พันธุศาสตร์เชิงเคมี โดยศาสตร์นี้พัฒนาขึ้นเพื่อศึกษาพันธุศาสตร์ในบางประเด็นซึ่งเทคนิคแบบดั้งเดิมไม่สามารถกระทำได้ ดังนั้นการประยุกต์ใช้ทั้งพันธุศาสตร์แบบดั้งเดิมและเชิงเคมีร่วมกันย่อมจะนำไปสู่การสังเคราะห์องค์ความรู้เกี่ยวกับกระบวนการพื้นฐานในสิ่งมีชีวิตต่างๆ ได้เป็นอย่างดี นอกจากนี้ พันธุศาสตร์เชิงเคมียังมีศักยภาพที่จะนำไปสู่การพัฒนายารักษาโรคในรูปแบบใหม่ได้อีกด้วย เช่น การค้นหาสารประกอบที่ยับยั้งอันตรกิริยาระหว่างโปรตีนใน human papillomavirus และการค้นหาสารออกฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย

ABSTRACT

Research at the interface of chemistry and biology has recently gained increasing interest from the scientific communities. One of the most active fields in this research theme is chemical genetics, a study aimed to utilize chemical tools and knowledge to study genetics in certain ways that traditional methods cannot offer. Combining the power of traditional genetics and chemical genetics will no doubt pave the way to new insights in the fundamental processes of living organisms. Furthermore, chemical genetics can have an impact in discovering new drugs with novel modes of actions. Two examples including the development of inhibitors for protein-protein interaction in human papillomavirus and the development of novel antimalarial agents are highlighted.

คำสำคัญ: พันธุศาสตร์เชิงเคมี; เคมีเชิงชีววิทยา; สารต้านเชื้อมาลาเรีย; อันตรกิริยาระหว่างโปรตีน

Keywords: chemical genetics; chemical biology; antimalarials; protein-protein interaction

บทนำ

พันธุศาสตร์เป็นศาสตร์ที่มีความสำคัญและได้เปลี่ยนโลกแห่งการวิจัยวิทยาศาสตร์ของมนุษยชาติเป็นอย่างมากในช่วงหลายสิบปีที่ผ่านมา ในปัจจุบัน เทคโนโลยีทางพันธุศาสตร์ทำให้การดัดแปลงหรือตัดต่อพันธุกรรมเพื่อประโยชน์ต่างๆ กลายเป็นเรื่องธรรมดาในห้องทดลองและนำไปสู่การประยุกต์ใช้ต่างๆ มากมาย เช่น การตัดต่อพันธุกรรมแบคทีเรียเพื่อให้สามารถผลิตโปรตีนที่จำเป็นทางการแพทย์ เช่น อินซูลิน (insulin) ซึ่งการค้นพบเหล่านี้ถือได้ว่ามีคุณประโยชน์ต่อวงการแพทย์และสาธารณสุขของโลกเป็นอย่างมาก

นอกจากการนำความรู้ทางพันธุศาสตร์ที่มีอยู่ไปใช้แล้ว การศึกษาระดับพื้นฐานเพื่อเข้าใจข้อมูลทางพันธุกรรมของสิ่งมีชีวิตต่างๆ ก็ถือเป็นเรื่องที่นักวิทยาศาสตร์ให้ความสำคัญเป็นอย่างมากเช่นกัน โดยเป้าหมายสูงสุดของการวิจัยเหล่านี้ คือการที่จะได้ข้อมูลทางพันธุกรรมของยีนทุกชนิดในสิ่งมีชีวิตหนึ่งๆ ซึ่งจะนำไปสู่ความเข้าใจในกระบวนการทางชีววิทยาทั้งหมดของสิ่งมีชีวิตนั้น โดยงานวิจัยทางด้านชีวสารสนเทศ

(bioinformatics) ได้มีบทบาทสำคัญ ทำให้นักวิทยาศาสตร์ทราบข้อมูลทางพันธุกรรมทั้งหมด (จีโนม) ของสิ่งมีชีวิตหลายชนิดรวมถึงมนุษย์ ซึ่งข้อมูลพื้นฐานเหล่านี้ สามารถส่งเสริมให้นักวิทยาศาสตร์มีข้อมูลเพียงพอที่จะออกแบบและดัดแปลงพันธุกรรมได้อย่างถูกต้องและแม่นยำมากยิ่งขึ้น และมีประสิทธิภาพสูงขึ้นนั่นเอง

อย่างไรก็ตาม แม้เทคนิคทางพันธุศาสตร์แบบดั้งเดิม (classical genetics) ซึ่งครอบคลุมการนำเทคนิคต่างๆ มาใช้ในการดัดแปลงสารพันธุกรรมหรือดีเอ็นเอโดยตรง เพื่อการประยุกต์ใช้ในลักษณะต่างๆ จะมีประสิทธิภาพสูงมากสำหรับการศึกษาวิจัยทางชีววิทยาหลายแขนง แต่การศึกษาบางประเภทนั้น ไม่สามารถทำได้อย่างสมบูรณ์ การนำเอาองค์ความรู้จากศาสตร์อื่นๆ มาประยุกต์ใช้ เช่น เคมีแขนงต่างๆ จึงเป็นก้าวสำคัญที่จะทำให้นักวิทยาศาสตร์ได้เข้าใจกระบวนการต่าง ๆ ทางชีววิทยาพื้นฐานมากยิ่งขึ้น และทำให้เกิดการวิจัยที่เป็นการบูรณาการระหว่างชีววิทยาและเคมีขึ้นมากมายในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา (มักนิยมเรียกแนวการวิจัยใหม่นี้ว่า chemical biology (Peterson, 2008; Altmann *et al*., 2009; Schenone *et al*., 2013)) โดยในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาโดยใช้เทคนิคทางพันธุศาสตร์นั้น จะเรียกว่า “พันธุศาสตร์เชิงเคมี” หรือ chemical genetics (Spring, 2005; Walsh and Chang, 2006; Kawasumi and Nghiem, 2007; Connor *et al*., 2011)

นิยามและลักษณะการวิจัยแบบพันธุศาสตร์เชิงเคมี

พันธุศาสตร์เชิงเคมี คือการศึกษาการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ของระบบทางชีววิทยาด้วยการใช้สารประกอบโมเลกุลขนาดเล็กเป็นเครื่องมือ (สารประกอบโมเลกุลขนาดเล็ก (small molecule) คือสารอินทรีย์ที่สามารถออกฤทธิ์ทางชีวภาพได้ โดยมักจะมีมวลโมเลกุลไม่เกิน 900 Dalton โดยเรียกเช่นนี้เพื่อแยกกับสารชีวโมเลกุลขนาดใหญ่ (biomacromolecules) เช่น ดีเอ็นเอหรือโปรตีนที่มักมีมวลโมเลกุลสูงกว่ามาก โดยมักอยู่ในระดับมากกว่า 10,000 Dalton ขึ้นไป) ซึ่งพันธุศาสตร์เชิงเคมีนั้น สามารถแบ่งลักษณะการศึกษาได้เช่นเดียวกับการศึกษาพันธุศาสตร์แบบดั้งเดิม กล่าวคือ สามารถแบ่งออกเป็นพันธุศาสตร์เชิงเคมีแบบไปข้างหน้า (forward chemical genetics) และพันธุศาสตร์เชิงเคมีแบบย้อนกลับ (reverse chemical genetics) ซึ่งทั้งสองแบบก็จะมีเป้าหมายในการศึกษาที่แตกต่างกันออกไป (Figure 1)

การศึกษาพันธุศาสตร์ไปข้างหน้านั้น มักเริ่มจากการเปลี่ยนแปลงรหัสพันธุกรรมแบบสุ่ม (random mutagenesis) เพื่อให้ได้ลักษณะปรากฏ (phenotype) ที่สนใจ จากนั้นจึงวิเคราะห์รหัสพันธุกรรมเพื่อค้นหายีนที่มีรหัสพันธุกรรมที่เปลี่ยนไปจนส่งผลให้ได้ลักษณะปรากฏเหล่านั้น ในทำนองเดียวกัน การศึกษาพันธุศาสตร์เชิงเคมีไปข้างหน้า เป็นการนำเอาสารประกอบทางเคมีมารบกวนระบบเพื่อให้ได้ลักษณะปรากฏที่ต้องการ แล้วจึงค้นหาโปรตีนหรือผลผลิตของยีนรูปแบบอื่นๆ ที่สารประกอบเหล่านี้ไปเกิดอันตรกิริยาด้วย เพื่อยืนยันว่าการเกิดอันตรกิริยารูปแบบดังกล่าวเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดลักษณะปรากฏที่เปลี่ยนไปจริง

สำหรับกรณีของการศึกษาแบบย้อนกลับนั้น พันธุศาสตร์ดั้งเดิมเป็นการศึกษาผลการเปลี่ยนแปลงของลักษณะปรากฏที่เกิดขึ้น เมื่อทำการกลายยีนที่สนใจโดยเฉพาะ ในขณะที่พันธุศาสตร์เชิงเคมีจะมุ่งเน้นศึกษาว่าสารประกอบที่สนใจ สามารถเกิดอันตรกิริยากับโปรตีนหรือผลผลิตของยีนที่สนใจได้หรือไม่ ซึ่งการศึกษาแต่ละรูปแบบที่กล่าวมานั้น จะมีประโยชน์หรือการประยุกต์ใช้ที่แตกต่างกัน ตัวอย่างเช่น การศึกษาพันธุศาสตร์ดั้งเดิมแบบไปข้างหน้านั้น มักจะมีเป้าหมายเพื่อการศึกษาระบบของสิ่งมีชีวิตในระดับพื้นฐานที่สุด เช่น เพื่อค้นหาว่ายีนใดควบคุมการเกิดโรคที่แสดงออกให้เห็นได้ ในขณะที่การศึกษาแบบย้อนกลับ (ทั้งแบบดั้งเดิมและเชิงเคมี) มักจะมุ่งเน้นการสร้างเครื่องมือในการวิจัยอื่นๆ อีกต่อหนึ่ง เช่น การสร้างเซลล์ต้นแบบที่ยีนบางยีนไม่เกิดการแสดงออก เพื่อใช้เป็นต้นแบบในการศึกษาระบบอื่นๆ ที่สนใจ เป็นต้น

จุดเด่นของพันธุศาสตร์เชิงเคมี

พันธุศาสตร์เชิงเคมีนั้น มีจุดเด่นหรือข้อดีที่พันธุศาสตร์แบบดั้งเดิมไม่สามารถทำได้อยู่หลายประการ ได้แก่

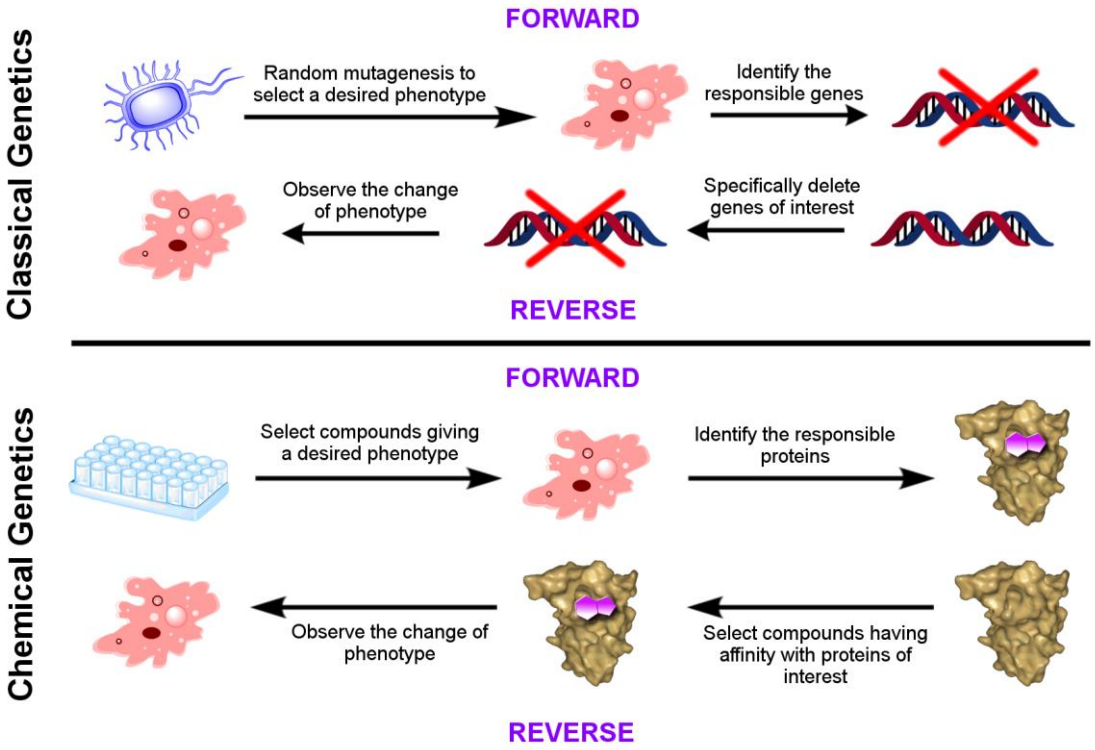


Figure 1 Comparison of classical genetics and chemical genetics (modified from Connor *et al.*, 2011)

1. เทคนิคพันธุศาสตร์แบบดั้งเดิม แม้จะมีการพัฒนาจนมีประสิทธิภาพและความแม่นยำที่สูงมากในปัจจุบัน ก็ยังไม่สามารถประยุกต์ใช้ครอบคลุมกับสิ่งมีชีวิตทุกกลุ่ม ในสิ่งมีชีวิตชั้นสูงเช่นสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมนั้น จะมีโครงสร้างของยีนและรหัสพันธุกรรมที่ซับซ้อน ทำให้การควบคุมและดัดแปลงพันธุกรรมไม่สามารถกระทำได้โดยง่าย นอกจากนี้ วงจรชีวิตที่ยาวมากกว่าสิ่งมีชีวิตชั้นต่ำมาก ก็ทำให้การศึกษาต้องใช้เวลายาวนานกว่าจะเห็นผลลัพธ์จากการเปลี่ยนแปลงนั้น และอาจมีความซับซ้อนหรือคลาดเคลื่อนได้ ในทางกลับกัน การใช้สารประกอบทางเคมีเพื่อไปรบกวนการแสดงออกของยีน โดยหลักการแล้วสามารถประยุกต์ใช้กับเซลล์ของสิ่งมีชีวิตได้ทุกชนิด จึงเป็นการเปิดโอกาสในการศึกษาระบบที่สนใจที่อาจจะเคยเป็นเรื่องยากสำหรับพันธุศาสตร์ดั้งเดิมมาก่อน (Yeh and Crews, 2003; Connor et al., 2011)

2. การควบคุมลักษณะปรากฏของยีนโดยใช้พันธุศาสตร์เชิงเคมีเกือบทั้งหมดจะเป็นกระบวนการที่ผันกลับได้ เนื่องจากธรรมชาติของสารประกอบทางเคมีจะถูกชะล้างออก หรือเกิดการเปลี่ยนแปลงไปเป็นสารอื่นๆ ในที่สุด ในทางตรงกันข้าม การเปลี่ยนแปลงยีนโดยทั่วไปจะเป็นการเปลี่ยนแปลงอย่างถาวร (เช่น การเปลี่ยนแปลงรหัสพันธุกรรมให้ยีนไม่แสดงออก) แม้จะมีเทคนิคบางอย่างที่จะทำให้เกิดผลอย่างผันกลับได้ เช่น การออกแบบให้เกิดกลายที่ขึ้นกับอุณหภูมิ แต่ก็มักจะมีผลข้างเคียงอื่นๆ ตามมาอีก เช่น การเกิดการตอบสนองต่อความร้อนที่มากกว่าอุณหภูมิปกติของเซลล์ (heat shock response) ซึ่งมักเกิดกับสิ่งมีชีวิตชั้นสูง ทำให้การวิเคราะห์ผลทำได้ค่อนข้างยาก ดังนั้นการศึกษาโดยใช้พันธุศาสตร์เชิงเคมี จึงเป็นทางเลือกที่ดีในการใช้กับการวิจัยที่ต้องการผลการควบคุมลักษณะปรากฏของยีนแบบผันกลับได้ (Straight et al., 2003)

3. นอกจากการเปลี่ยนแปลงลักษณะปรากฏที่ผันกลับได้แล้ว ในแง่ของอัตราเร็วในการให้ผลลัพธ์ดังกล่าว พันธุศาสตร์เชิงเคมีก็จะสามารถสังเกตผลได้เร็วกว่าเมื่อเทียบกับพันธุศาสตร์แบบดั้งเดิม ในบางกรณีจัดได้ว่าขึ้นกับอัตราเร็วในการกระจายตัวของสารเข้าสู่เซลล์เท่านั้น ในทางตรงข้าม ผลกระทบที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงรหัสพันธุกรรมในยีนโดยพันธุศาสตร์แบบดั้งเดิมจะต้องสังเกตุผลจากเซลล์ในรุ่นลูกเท่านั้น (ในที่นี้ไม่ได้หมายรวมถึงเทคนิคสมัยใหม่ที่เพิ่งมีการค้นพบไม่นานนัก เช่น การใช้ small interfering RNA (Whitehead *et al.*, 2009)) ซึ่งบางครั้งการสังเกตผลได้ทันทีเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับ

การศึกษาระบบบางระบบ เช่น การศึกษาการส่งสัญญาณสื่อประสาทที่มีความไวสูง เป็นต้น หรือการศึกษาที่ต้องการการรบกวนระบบแบบเป็นห้วงเวลา (temporal control) ก็ไม่สามารถทำได้โดยง่ายด้วยเทคนิคแบบดั้งเดิม เช่น การศึกษากระบวนการแบ่งเซลล์ ซึ่งเกี่ยวข้องกับโปรตีนและการเคลื่อนไหวของชีวโมเลกุลประเภทต่างๆ การใช้สารประกอบอินทรีย์ที่สามารถยับยั้งเพียงบางขั้นตอนได้ (และสามารถชะล้างออกไปเมื่อต้องการ) ทำให้คณะผู้วิจัยได้เข้าใจถึงกระบวนการดังกล่าวได้ดีขึ้นมาก (Straight *et al.*, 2003)

4. ลักษณะปรากฏของยีนต่างๆ นั้น มักจะเกิดจากอันตรกิริยาอันซับซ้อนของโปรตีนซึ่งเป็นผลผลิตของยีนหลายๆ ยีน ที่มาทำหน้าที่ร่วมกัน ดังนั้น การศึกษาหน้าที่และบทบาทของโปรตีนในระดับหน่วยย่อย จึงมักจะเป็นเรื่องยากสำหรับการตัดต่อสารพันธุกรรมโดยตรง เพราะโดยธรรมชาติของเทคนิคจะทำการยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนตั้งแต่ระดับยีน ในขณะที่อันตรกิริยาระหว่างโปรตีนหน่วยย่อยที่จะนำไปสู่ลักษณะปรากฏต่างๆ นั้น มักเริ่มมีความสัมพันธ์กันตั้งแต่ช่วงระหว่างการสังเคราะห์โปรตีนเหล่านี้แล้ว การยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนเพียงหน่วยย่อยเดียวที่ต้องการศึกษาจึงเป็นเรื่องยาก ในขณะที่การใช้สารประกอบอินทรีย์ขนาดเล็กจะไม่พบข้อจำกัดลักษณะนี้ เช่น กลุ่มโปรตีน proteasome ที่ทำหน้าที่ย่อยสลายโปรตีนที่เซลล์ไม่ใช้งานแล้วจะประกอบไปด้วยโปรตีนหน่วยย่อยมากมายซึ่งทำหน้าที่แตกต่างกัน เช่น เป็นจุดให้สารประกอบ/โปรตีนอื่นมายึดจับ หรือเร่งปฏิกิริยาสลายพันธะเคมี โดยนักวิจัยได้มีการค้นพบสารประกอบ lactacystin ที่สามารถจับกับหน่วยย่อยของโปรตีนที่ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาสลายพันธะได้อย่างจำเพาะเจาะจง (Fenteany *et al.*, 1995; Fenteany and Schreiber, 1998) ซึ่งกระบวนการดังกล่าวได้นำไปสู่การค้นพบหน้าที่ของ proteasome ในหลากหลายบริบท เช่น บทบาทในการกำหนดวงจรชีวิตของเซลล์ และนำไปสู่ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับ proteasome ที่เพิ่มขึ้นอย่างมาก โดยวิธีการศึกษาที่กล่าวมานั้น ไม่สามารถกระทำได้โดยง่าย หากต้องการใช้วิธีการตัดต่อสารพันธุกรรมโดยตรง (Zheng and Chan, 2002)

5. การใช้สารเคมีในการศึกษาทำให้นักวิจัยสามารถกำหนดปริมาณหรือความเข้มข้นของสารเหล่านี้ได้อย่างแน่นอน ซึ่งความสามารถนี้ก็ย่อมหมายถึงความสามารถในการควบคุมความแรงหรือระดับของการควบคุมลักษณะปรากฏของยีนได้อีกด้วย อันจะมีประโยชน์อย่างยิ่งในการศึกษาบางประเภท เช่น การศึกษายีนที่ทราบว่ามีความจำเป็นต่อการมีชีวิตอยู่ของเซลล์ สามารถเลือกที่จะศึกษาลักษณะปรากฏโดยการใช้สารประกอบที่มีความเข้มข้นที่ไม่ถึงจุดที่เป็นอันตรายต่อการดำรงชีวิต ในขณะที่การเปลี่ยนแปลงลักษณะปรากฏของยีนลักษณะนี้ด้วยการดัดแปลงรหัสพันธุกรรมโดยตรงก็มักจะให้ผลลัพธ์เพียงอย่างเดียวคือการยับยั้งการแสดงออกของยีนโดยสมบูรณ์ (เป็นระบบ “เปิด-ปิด” เท่านั้น) ทำให้เซลล์ไม่สามารถดำรงชีวิตได้ในที่สุด และทำให้ไม่สามารถศึกษายีนที่สนใจดังกล่าวได้

อย่างไรก็ตาม แม้พันธุศาสตร์เชิงเคมีจะมีความน่าสนใจและมีศักยภาพที่แตกต่างจากพันธุศาสตร์ดั้งเดิมอยู่หลายข้อ แต่นักวิทยาศาสตร์ในสาขานี้ก็ยังคงต้องเผชิญกับความท้าทายหรือข้อจำกัดที่สำคัญอยู่บางประการ

ความท้าทายและข้อจำกัดในการวิจัยแบบพันธุศาสตร์เชิงเคมี

ความท้าทายที่สำคัญของการใช้พันธุศาสตร์เชิงเคมี คือ การหาสารประกอบโมเลกุลขนาดเล็กที่จะมีความจำเพาะเจาะจงกับโปรตีนเป้าหมายทุกตัวในระบบสิ่งมีชีวิตใดๆ เนื่องจากโปรตีนเป้าหมายทั้งหมดที่มนุษย์ได้ทำการศึกษามาแล้วมีโครงสร้างที่หลากหลายมาก จึงไม่มีกฎหรือทฤษฎีใดๆ ที่จะครอบคลุมในการอธิบายว่าโปรตีนเป้าหมายแต่ละตัว ควรจะเกิดอันตรกิริยากับสารประกอบอินทรีย์ที่มีโครงสร้างทางเคมีอย่างไร การค้นพบส่วนใหญ่จึงมักจะเป็นการค้นพบโดยการทดลองการจับกันระหว่างโปรตีนเป้าหมายกับชุดของสารประกอบจำนวนมาก (high-throughput screening) ดังนั้น หากคำนึงถึงโปรตีนเป้าหมายทั้งหมดในสิ่งมีชีวิตใดๆ ก็ตาม อัตราการค้นพบสารประกอบที่เป็นเสมือน “คู่” กับโปรตีนเหล่านี้จะต้องอยู่ในอัตราที่เร็วกว่าในปัจจุบันเป็นอย่างมาก นอกจากนี้ ในหลายๆ กรณีได้พบว่าสารประกอบโมเลกุลขนาดเล็กไม่มีความจำเพาะเจาะจงกับโปรตีนเป้าหมายเพียงชนิดเดียวอย่างสมบูรณ์ จึงทำได้เพียงเลือกสารประกอบที่มีความจำเพาะกับโปรตีนเป้าหมายสูงกว่าโปรตีนอื่นๆ มากเป็นพิเศษเท่านั้น โดยประสิทธิภาพ

และอัตราการค้นพบสารประกอบใหม่นั้น จะขึ้นอยู่กับปัจจัยหรือความท้าทายดังต่อไปนี้

1. ในการศึกษาพันธุศาสตร์เชิงเคมีแบบไปข้างหน้านั้น (Figure 1) กระบวนการค้นหาโปรตีนเป้าหมายที่เป็นคู่กับสารประกอบที่สนใจเป็นสิ่งที่มีความสำคัญมาก เนื่องจากการทราบโปรตีนเป้าหมายที่เป็นสาเหตุของลักษณะปรากฏที่สังเกตได้นั้น ถือเป็นจุดมุ่งหมายสำคัญที่สุดสำหรับการศึกษาลักษณะนี้ เพราะข้อมูลที่ได้จะมีบทบาทสำคัญในการสร้างองค์ความรู้ที่เกี่ยวกับกระบวนการทางชีวเคมีที่เกิดขึ้นได้อย่างถูกต้องและแม่นยำมากขึ้น โดยทั่วไปแล้ว เทคนิคที่เป็นที่นิยมใช้มากที่สุดในอดีต และยังคงใช้อยู่ในปัจจุบัน ได้แก่ การใช้เทคนิค affinity chromatography (Leslie and Hergenrother, 2008) ซึ่งเป็นเทคนิคที่อาศัยการติดสารประกอบโมเลกุลที่ได้ทำการศึกษาและค้นพบลักษณะปรากฏที่สนใจเข้ากับวัฏ-ภาคของแข็ง (solid phase) ซึ่งมักจะเป็นวัสดุประเภท agarose หรือ sepharose เพื่อใช้วัสดุดัดแปลงนี้เป็นตัวจับกับของผสมที่มีโปรตีนที่เป็นคู่ไหลผ่าน (Figure 2) หากสารประกอบนี้สามารถส่งผลต่อโปรตีนดังกล่าวได้จริง ก็ย่อมจะเกิดอันตรกิริยากับโปรตีนและสามารถตรึงให้โปรตีนไม่ไหลผ่านไปตามปกติได้ จากนั้นจึงทำการปลดปล่อยโปรตีนและใช้เทคนิคทาง mass spectrometry เพื่อวิเคราะห์ว่าโปรตีนดังกล่าวมีมวลและลำดับกรดอะมิโนเป็นอย่างไร ก็จะนำไปสู่การระบุตัวตนของโปรตีนเป้าหมายได้ในที่สุด อย่างไรก็ตาม เนื่องจากโปรตีนเป็นสารชีวโมเลกุลที่มีความหลากหลายมาก โปรตีนบางประเภทมีปริมาณในธรรมชาติที่ต่ำมาก ในขณะที่โปรตีนบางประเภทก็คงรูปในสภาวะที่ไม่เอื้อต่อการทำการทดลองจริงมากนัก ดังนั้น การใช้เทคนิค affinity chromatography จึงไม่ประสบความสำเร็จเสมอไป นอกจากนี้ การตรึงโมเลกุลสารประกอบเหล่านี้เข้ากับวัฏภาคของแข็งนั้น ในหลายกรณีมักจะอาศัยการทำปฏิกิริยาเคมีเพื่อเชื่อมพันธะโคเวเลนต์ ซึ่งกระบวนการดังกล่าวจำเป็นจะต้องมีการดัดแปลงโครงสร้างสารประกอบ ถึงแม้ว่าจะมีการดัดแปลงเพียงเล็กน้อย แต่ในบางกรณี ส่วนที่เปลี่ยนแปลงไปอาจส่งผลต่อการออกฤทธิ์ทางชีวภาพได้มาก จึงต้องศึกษาความสัมพันธ์ของโครงสร้างและการออกฤทธิ์เพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ถึงแม้ว่าจะมีวิธีการอื่นๆ เพื่อช่วยให้มีโอกาสประสบความสำเร็จเพิ่มขึ้น เช่น การใช้การติดสารประกอบโดยใช้หมู่ฟังก์ชันที่ไวต่อแสง (Lapinsky, 2012) แต่โดยทั่วไปแล้ว ก็ยังเป็นที่ยอมรับกันว่า กระบวนการหาโปรตีนเป้าหมายของสารประกอบที่สนใจนั้น มิใช่กระบวนการที่มีกฎตายตัวและสามารถทำได้โดยง่ายในทุกกรณี

ในทางตรงข้ามเทคนิคพันธุศาสตร์แบบดั้งเดิม (ทั้งแบบไปข้างหน้าและย้อนกลับ) โดยหลักการจะสามารถใช้ได้กับยีนทุกยีนในสิ่งมีชีวิต เนื่องจากธรรมชาติของสารพันธุกรรมเป็นสารที่เสถียรกว่าและมีความหลากหลายน้อยกว่าโปรตีนอย่างมาก เทคโนโลยีต่างๆ ที่เป็นการนำเอาสารพันธุกรรมไปใช้โดยตรง เช่น การทำ mutagenesis, การหาลำดับนิวคลีโอไทด์ของสารพันธุกรรม หรือเทคนิค polymerase chain reaction (PCR) จึงประสบความสำเร็จเป็นอย่างดี โดยไม่ถือว่ามีข้อจำกัดที่ชัดเจนในเชิงหลักการ แต่อาจมีความซับซ้อนในเชิงเทคนิคที่ทำให้ไม่สามารถทำได้ในทุกกรณี

2. ความท้าทายอีกประการของพันธุศาสตร์เชิงเคมี ได้แก่ การเลือกแหล่งที่มาของสารประกอบโมเลกุลขนาดเล็กที่ใช้เป็นตัวทดสอบเพื่อหาสารประกอบที่น่าสนใจในการศึกษาต่อไปในเชิงลึก เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีทฤษฎีหรือหลักเกณฑ์ที่ชัดเจนว่า สารประกอบควรจะมีโครงสร้างทางเคมีอย่างไรที่จะสามารถเกิดอันตรกิริยาที่แข็งแรงกับโปรตีนประเภทหนึ่งๆ ดังนั้น วิธีการที่นิยมมากที่สุดก็คือการทดสอบสารประกอบที่สนใจแบบสุ่มโดยใช้จำนวนสารประกอบที่มาทดสอบจำนวนมาก (บริษัทยาชั้นนำของโลกจะมีแหล่งสารประกอบเป็นของตนเอง โดยประกอบด้วยสารกว่าล้านชนิดสำหรับทดสอบ (Ortholand and Ganesan, 2004; Spring, 2005; Galloway *et al.*, 2010; Connor *et al.*, 2011)) อย่างไรก็ตาม วิธีการนี้ก็อาจมีข้อจำกัดอันได้แก่ 1) สารประกอบจำนวนมากมักเป็นทรัพยากรของบริษัทยาเอกชนที่นักวิจัยในองค์กรอื่นๆ ไม่สามารถเข้าถึงได้ ทำให้จำนวนสารประกอบที่จะนำมาทดสอบในห้องปฏิบัติการในมหาวิทยาลัยหรือสถาบันวิจัยอื่นๆ มีน้อยกว่ามาก ซึ่งเมื่อจำนวนสารประกอบน้อย ก็เป็นการปิดกั้นโอกาสที่จะพบสารประกอบที่น่าสนใจไปโดยปริยาย 2) ความหลากหลายเชิงโครงสร้างเคมีของสารประกอบที่นำมาทดสอบก็มีความสำคัญ เพราะโปรตีนเองก็เป็นสารชีวโมเลกุลที่มีความหลากหลายสูงมาก ดังนั้น นักวิจัยจึงไม่

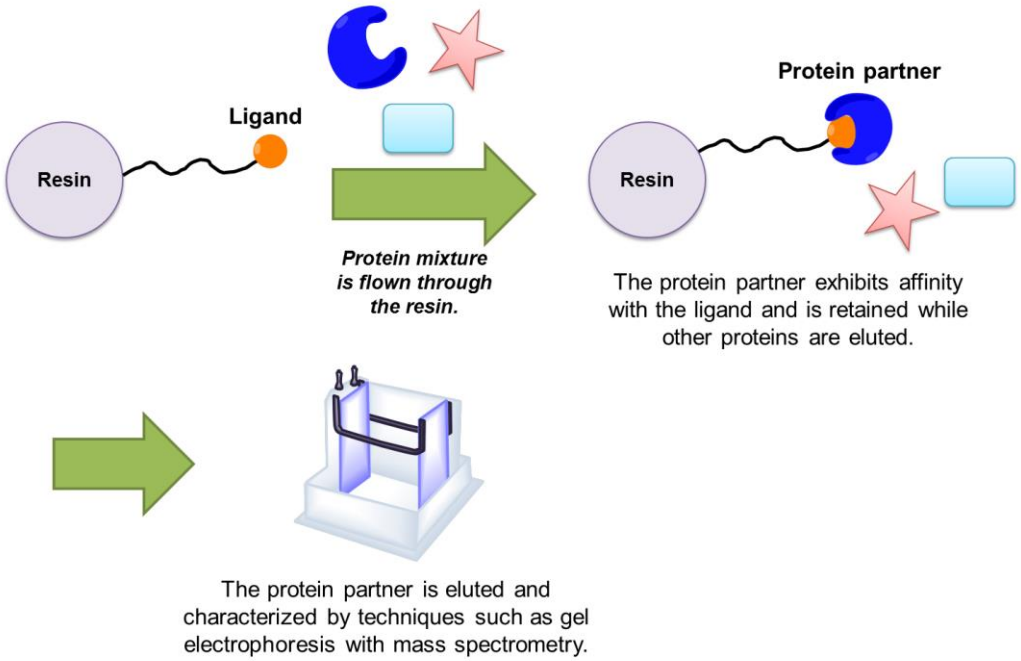


Figure 2 Typical setup of affinity chromatography

สามารถพึ่งพาการใช้สารประกอบที่มีโครงสร้างแบบเดิมๆ ในการจะสร้างอันตรกิริยาที่แข็งแรงกับโปรตีนได้ทุกประเภท ในขณะที่สารประกอบจำนวนไม่น้อยในแหล่งของบริษัทยามักจะมีโครงสร้างทางเคมีในภาพรวมค่อนข้างคล้ายกัน (เป็นโครงสร้างทางเคมีที่มักจะให้ฤทธิ์ทางชีวภาพกับโปรตีนเป้าหมายในการวิจัยยารักษาโรคยุคแรกเริ่ม เรียกโครงสร้างลักษณะนี้ว่า“privileged structures” (Evans *et al.*, 1988; Nicolaou *et al.*, 2000) และมักเป็นกลุ่มที่สามารถสังเคราะห์ได้ง่าย และมีสมบัติบางประการที่เหมาะจะเป็นยาได้ทันที (Lipinski, 2004; Lipinski *et al.*, 2012) โดยโอกาสที่สารประกอบจะเป็นยาได้หรือไม่นั้น บางครั้งอาจไม่ใช่ประเด็นหลักและ/หรือประเด็นแรกที่ควรคำนึงถึงในการวิจัยพันธุศาสตร์เชิงเคมี แต่เป้าหมายหลักมักจะเป็นเพียงการหาสารประกอบที่จะเกิดอันตรกิริยากับโปรตีนที่ต้องการได้อย่างจำเพาะเจาะจงก่อน

ด้วยสาเหตุดังกล่าว นักวิจัยจึงได้มีการค้นหาสารประกอบที่ได้จากแหล่งอื่นๆ เพิ่มเติม เช่น สารประกอบที่มาจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ (natural products) ซึ่งถือว่าเป็นแหล่งสารประกอบที่เป็นที่นิยมศึกษากันมาเป็นเวลานานแล้ว เนื่องจากหลักการที่ว่า ธรรมชาติได้มีวิวัฒนาการหลายล้านปีจนได้เลือกสังเคราะห์สารประกอบที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพต่างๆ ที่มนุษย์สามารถค้นพบได้ การวิจัยจึงควรมุ่งเน้นเอาสารเหล่านี้มาศึกษาหรือดัดแปลงโดยตรง ซึ่งยาหลายประเภทก็มีส่วนโครงสร้างหลักมาจากสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติชนิดต่างๆ (Figure 3a) ดังนั้น การนำสารกลุ่มนี้มาศึกษาการจับยึดกับโปรตีนจึงเป็นวิธีการที่น่าสนใจมาก อย่างไรก็ตาม ปัญหาของการใช้ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติโดยตรงคือ การที่สารบางชนิดถูกผลิตออกมาในธรรมชาติในปริมาณที่น้อยมาก นอกจากนี้บางครั้งยังไม่สามารถแยกสารเหล่านี้ออกมาให้บริสุทธิ์ได้อย่างสมบูรณ์โดยปราศจากสารเจือปนอื่นๆ การนำมาใช้งานที่อาจต้องการปริมาณสารที่ค่อนข้างมากจึงมีข้อจำกัดอยู่พอสมควร แหล่งสารประกอบแหล่งที่สอง คือ สารประกอบที่มาจากการสังเคราะห์แบบ diversity-oriented synthesis (Burke and Schreiber, 2004; O'Connor *et al.*, 2012) จึงจัดเป็นทางเลือกอีกทางหนึ่งที่ช่วยแก้ปัญหานี้ได้บางส่วน โดยเทคนิคการสังเคราะห์สารประเภทนี้จะอาศัยการวางแผนการสังเคราะห์จากปฏิกิริยาเคมีที่เชื่อถือได้และมีประสิทธิภาพสูง เพื่อให้ได้สารประกอบที่มีความหลากหลายเชิงโครงสร้างที่สูงในจำนวนขั้นตอนที่น้อยที่สุด ซึ่งในปัจจุบันได้มีการค้นพบ

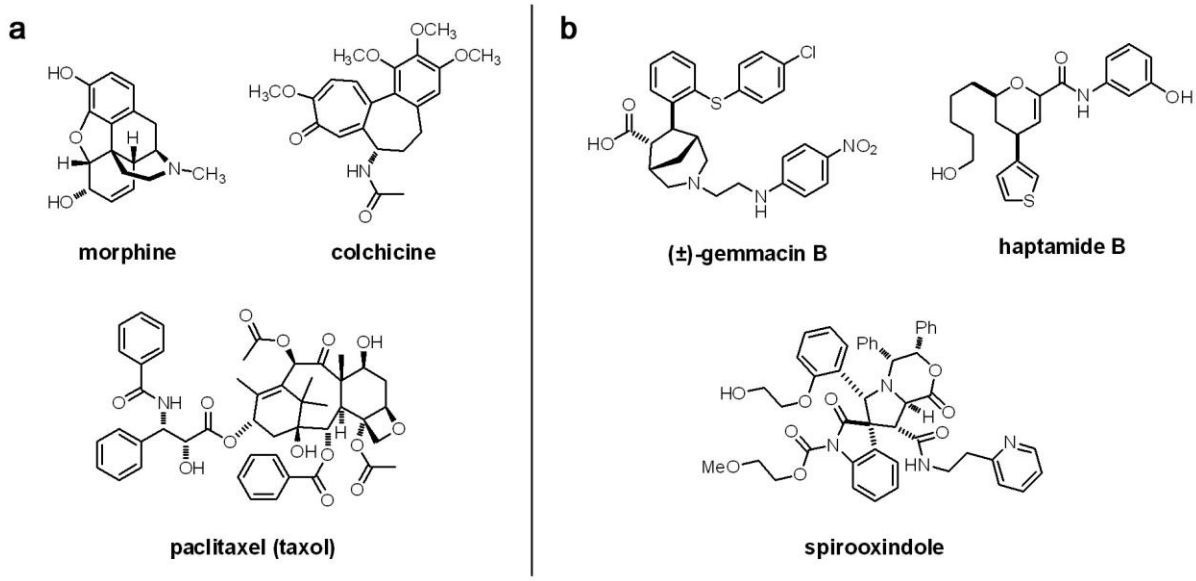


Figure 3 a) Examples of drugs derived from natural products; b) Biologically active small molecules discovered from diversity-oriented synthesis

สารประกอบที่มีประโยชน์ต่อการศึกษาพันธุศาสตร์เชิงเคมีมาแล้วจำนวนหนึ่ง (Figure 3b) และสารประกอบเหล่านี้ได้นำไปสู่การศึกษาเชิงลึกและทำให้ได้องค์ความรู้พื้นฐานของระบบทางชีววิทยาขึ้นมาอีกมากมาย (Koehler *et al*., 2003; Lo *et al*., 2004; Robinson *et al*., 2008)

จากปัญหาและวิธีแก้ดังที่ได้กล่าวมานั้น จะเห็นว่าแม้พันธุศาสตร์เชิงเคมียังคงมีข้อจำกัดบางประการ แต่นักวิจัยก็ได้มีการแก้ปัญหาและปรับปรุงกระบวนการอยู่เสมอ ทำให้การศึกษานี้น่าจะยิ่งมีประสิทธิภาพมากขึ้นในอนาคต

ตัวอย่างที่น่าสนใจของการศึกษาพันธุศาสตร์เชิงเคมี

พันธุศาสตร์เชิงเคมีจัดเป็นศาสตร์ที่มีการศึกษามากขึ้นเรื่อยๆ และปัจจุบันได้มีตัวอย่างที่การศึกษาในศาสตร์นี้ได้นำไปสู่การค้นพบองค์ความรู้ใหม่ในกระบวนการทางชีววิทยามากมาย ดังจะได้นำเสนอต่อไปนี้

พันธุศาสตร์เชิงเคมีกับการศึกษาเชื้อมาลาเรีย Plasmodium falciparum

โรคมาลาเรียจัดเป็นโรคในเขตร้อนที่มีอัตราการตายสูงหลายแสนคนในแต่ละปี (World Malaria Report 2013, http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2012/en/) โดยสาเหตุหนึ่งของการแพร่ระบาดของโรคนั้น เกิดจากการที่เชื้อเกิดการกลายพันธุ์ได้ง่าย นอกจากนี้ การพัฒนาวัคซีนก็ยังเป็นไปได้อย่างยากลำบาก อันเนื่องมาจากความซับซ้อนของวงจรชีวิตของเชื้อมาลาเรีย ทำให้ความก้าวหน้าในการป้องกันและรักษาโรคนี้จึงเป็นไปได้อย่างล่าช้า

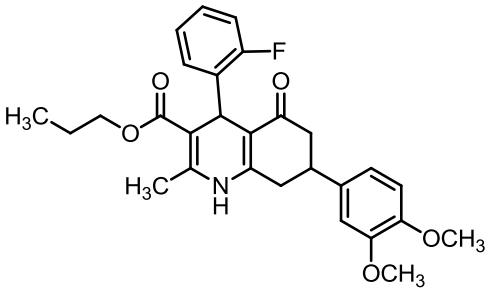
อย่างไรก็ตาม สถานการณ์การวิจัยในปัจจุบันได้มีความก้าวหน้าขึ้นเป็นอย่างมาก โดยได้มีการศึกษาวิจัยจากกลุ่มวิจัยต่างๆ ทั่วโลกรวมถึงในประเทศไทย ซึ่งการศึกษาที่น่าสนใจคือการประยุกต์ใช้พันธุศาสตร์เชิงเคมีอย่างเป็นระบบเข้ามาช่วยในการค้นพบสารประกอบชนิดใหม่ๆ เช่นในปี 2010 ได้มีการใช้พันธุศาสตร์เชิงเคมีเพื่อค้นหาโครงสร้างของสารประกอบที่จะยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อมาลาเรียชนิดหลัก *Plasmodium falciparum* (Guiguemde *et al*., 2010) โดยการศึกษานั้นเริ่มจากการเลือกสารประกอบที่จะนำมาศึกษา ซึ่งจะประกอบไปด้วยสารธรรมชาติที่ทราบฤทธิ์ทางชีวภาพ และกลุ่มสารที่ถูกออกแบบให้มีความหลากหลายทางโครงสร้างอีกส่วนหนึ่ง หลังจากนั้นได้ใช้ระเบียบวิธีทางเคมีคอมพิวเตอร์และสถิติเพื่อคัดกรองให้ได้สารประกอบที่มีความหลากหลายทางโครงสร้างมากพอสมควร ในขณะที่ก็ยังมีสมบัติโดยทั่วไปอื่นๆ ตามต้องการ สุดท้ายจึงได้สารประกอบ

จำนวน 309,474 สารประกอบ เพื่อค้นหาฤทธิ์ทางชีวภาพต่อไป

ในการศึกษานี้ การทดสอบเริ่มต้นจากการใช้พันธุศาสตร์เชิงเคมีแบบไปข้างหน้าเพื่อหาสารประกอบที่มีการยับยั้งการเติบโตของเชื้อมาลาเรีย และคัดสารที่มีฤทธิ์ค่อนข้างสูงเพื่อมาคัดกรองต่อไป ทำให้ได้จำนวนสารประกอบลดลงเหลือประมาณพันกว่าชนิด แล้วนำไปหาค่า EC_{50} (ค่าความเข้มข้นของสารที่จะทำให้เกิดการออกฤทธิ์ตามต้องการได้ 50% ของการออกฤทธิ์เต็มที่) เพื่อเลือกเฉพาะสารที่มีค่า EC_{50} ต่ำ (มีฤทธิ์สูง) และนำมาศึกษาในเชิงลึกต่อไป (มีประมาณสองร้อยกว่าสารประกอบ) ตัวอย่างการทดสอบดังกล่าว ได้แก่ การทดสอบความเป็นพิษในเซลล์ชนิดอื่นๆ รวมถึงเซลล์มนุษย์เพื่อหาความจำเพาะในการออกฤทธิ์ การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการออกฤทธิ์และสายพันธุ์ทางวิวัฒนาการ การทดสอบกับเชื้อดื้อยาสายพันธุ์ต่างๆ การทดสอบการออกฤทธิ์เสริมหรือยับยั้งกับสารประกอบที่เป็นยาที่มีอยู่เดิม เป็นต้น ส่วนการศึกษาพันธุศาสตร์เชิงเคมีแบบย้อนกลับ ได้แก่ การวิเคราะห์อันตรกิริยากับโปรตีนเป้าหมายที่ได้จากการวิเคราะห์จีโนมของเชื้อด้วยวิธี thermal melt shift และการทดสอบการยับยั้งเอนไซม์ชนิดต่างๆ อันนำไปสู่การค้นพบโปรตีนเป้าหมายใหม่ที่อาจเป็นจุดเริ่มต้นของการพัฒนายาต้านมาลาเรียชนิดใหม่ได้ ตัวอย่างเช่น glycogen synthase kinase 3, 6-phosphogluconolactonase

จากข้อมูลจำนวนมากที่เกิดจากการศึกษาอย่างเป็นระบบนี้ ทำให้ผลการวิจัยที่ได้ นำไปสู่การค้นพบสารประกอบชนิดใหม่ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งโปรตีนเป้าหมายใหม่ที่ยังไม่เคยมีการรายงานมาก่อน รวมไปถึงการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มของสารประกอบที่น่าสนใจ และนำไปสู่การค้นพบสารประกอบที่ได้ทดลองว่ามีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อมาลาเรียในสัตว์ทดลองได้จริงอีกด้วย (Figure 4) ซึ่งข้อมูลเหล่านี้จะนำไปสู่การศึกษาเพิ่มเติมได้อีกมากมายในอนาคต ซึ่งจุดเด่นของการศึกษานี้อยู่ที่การเริ่มการค้นหาสารประกอบโดยการใช้พันธุศาสตร์เชิงเคมีแบบไปข้างหน้าก่อน เพื่อค้นหาลักษณะปรากฏที่ต้องการในทันที (นั่นคือการยับยั้งการเจริญเติบโต) เนื่องจากคณะผู้วิจัยมีเป้าหมายหลักในการค้นหาสารประกอบที่อาจจะพัฒนาไปเป็นยาจริงได้ในที่สุด การใช้วิธีการพันธุศาสตร์แบบไปข้างหน้าจึงมีความจำเป็น เพราะจะให้สารประกอบที่ค่อนข้างเหมาะสมในทันที เนื่องจากการที่จะเกิดการยับยั้งการเจริญเติบโตได้นั้น สารเหล่านี้จะต้องผ่านคุณสมบัติเบื้องต้นในการเข้าสู่เซลล์และมีความคงตัวพอสมควรอยู่แล้ว อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยก็ยังมีความสนใจในแง่ของกลไกการออกฤทธิ์ของสารที่พบในเบื้องต้นด้วย ซึ่งจะเห็นได้จากการทำการศึกษาแบบย้อนกลับเช่นเดียวกัน ซึ่งการศึกษาแบบนี้จะสำเร็จได้ดี จำเป็นจะต้องมีฐานข้อมูลของโปรตีนเป้าหมายและกระบวนการทางชีวเคมีที่เกี่ยวข้องอยู่ก่อนแล้ว อันเป็นการแสดงให้เห็นว่า องค์ความรู้ทางพันธุศาสตร์ดั้งเดิมก็ยังคงมีความสำคัญมากในการศึกษาการยับยั้งเชื้อมาลาเรียนี้

นอกจากการศึกษาในโครงการนี้แล้ว ยังมีการศึกษาการทดสอบฤทธิ์ของสารประกอบจำนวนมากกว่าล้านสารประกอบในอีกสองโครงการ (Plouffe *et al.*, 2008; Gamo *et al.*, 2010) ซึ่งข้อมูลทั้งหมดได้นำไปสู่สารประกอบที่มีฤทธิ์ที่น่าสนใจประมาณ 20,000 กว่าสารประกอบ และได้ถูกนำไปรวบรวมและวิเคราะห์โดย Medicines for Malaria Venture (Open Access Malaria Box, http://www.mmv.org/malariabox/) ซึ่งเป็นองค์กรสากลที่มีจุดมุ่งหมายในการกำจัดการแพร่ระบาดของเชื้อมาลาเรียทั่วโลก และทางองค์กรนี้ได้กลั่นกรองข้อมูลจนได้สารประกอบเพียง 400 สารประกอบ ซึ่งองค์กรวิจัยต่างๆ ทั่วโลกสามารถขอสารประกอบเหล่านี้ไปศึกษาได้โดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใด ๆ เพื่อเป็นการส่งเสริมการวิจัยและพัฒนายาต้านเชื้อมาลาเรียชนิดใหม่ ๆ จากทั่วโลก



SJ000025081

Figure 4 The compound **SJ000025081** that was found to show growth inhibitory activity to *Plasmodium yoelii* in rats.

การค้นหาสารประกอบที่ยับยั้งอันตรกิริยาระหว่างโปรตีนใน Human Papillomavirus (HPV)

กระบวนการพื้นฐานในสิ่งมีชีวิตทุกชนิด เช่น การแปลรหัสพันธุกรรม ล้วนแล้วแต่เป็นกระบวนการอันซับซ้อนที่เกี่ยวข้องกับอันตรกิริยาระหว่างโปรตีนขนาดใหญ่หลายประเภทที่มาทำหน้าที่ร่วมกัน ซึ่งหากการทำหน้าที่ของโปรตีนหน่วยย่อยอันใดบกพร่องไป ก็จะทำให้เกิดความผิดปกติในกระบวนการต่างๆ ได้ ดังนั้น การศึกษาค้นคว้าเพื่อหาความรู้ความเข้าใจในกระบวนการเหล่านี้จึงมีความสำคัญมากต่อการวิจัยที่เกี่ยวเนื่องกันในด้านอื่นๆ อย่างไรก็ตาม การใช้เทคนิคทางพันธุศาสตร์ดั้งเดิมเพื่อศึกษากระบวนการที่เกี่ยวข้องกับอันตรกิริยาระหว่างโปรตีนนั้น มักประสบปัญหาอยู่มากพอสมควร (ดังได้กล่าวในหัวข้อ “จุดเด่นของพันธุศาสตร์เชิงเคมี”) การใช้สารประกอบโมเลกุลขนาดเล็กที่สามารถเกิดแรงกระทำบนบริเวณที่โปรตีนเกิดอันตรกิริยากัน จึงเป็นทางเลือกที่ดีกว่าในทางทฤษฎี เนื่องจากจะมีความจำเพาะเจาะจงกว่า และเป็นการยับยั้งหลังกระบวนการสังเคราะห์โปรตีนเกิดขึ้นแล้ว จึงไม่ส่งผลรบกวนโปรตีนอื่นๆ

อย่างไรตาม การค้นหาสารประกอบที่มีคุณสมบัติดังกล่าวก็มิใช่เรื่องง่ายนัก เนื่องจากพื้นที่ผิวของโปรตีนทั้งสองที่เกิดอันตรกิริยากันนั้น มักจะกินบริเวณกว้าง (ประมาณ 1,500-3,000 $Å^2$) (Jones and Thornton, 1996; Lo Conte *et al*., 1999) และมักมีลักษณะราบเรียบ ทำให้โมเลกุลที่จะมาขัดขวางอันตรกิริยาเหล่านี้ จำเป็นต้องมีขนาดใหญ่และมักต้องประกอบไปด้วยวงอะโรมาติกจำนวนมาก ซึ่งล้วนแล้วแต่เป็นคุณสมบัติที่ทำให้สารประกอบอาจไม่สามารถเป็นยาได้ (Lipinski, 2004; Lipinski *et al*., 2012) แต่การศึกษาเพิ่มเติมพบว่า ความเข้าใจดังกล่าวก็อาจไม่เป็นจริงเสมอไป (Wells and McClendon, 2007) โดยเฉพาะเมื่อนักวิจัยเลือกเครื่องมือหรือวิธีการที่เหมาะสมแล้ว ก็มีโอกาสที่จะประสบความสำเร็จได้ เช่น การใช้เทคนิคที่เรียกว่า fragment-based screening ในการค้นหาสารประกอบที่ออกฤทธิ์ (fragment-based screening เป็นเทคนิคการค้นหาสารออกฤทธิ์ใหม่โดยประกอบขึ้นจากส่วนของโมเลกุลของสารออกฤทธิ์อื่นๆ โดยแต่ละส่วนอาจมีฤทธิ์ที่ต่ำมากเมื่อมีเพียงส่วนเดียว แต่ฤทธิ์จะเพิ่มขึ้นอย่างมากเมื่อมาประกอบรวมกัน) (Hajduk and Greer, 2007; Baker, 2013; Shoichet, 2013; Joseph-McCarthy *et al*., 2014) ซึ่งข้อดีคือการใช้วิธีการนี้จะไม่เป็นการจำกัดโครงสร้างให้ครอบคลุมโครงสร้างโมเลกุลเดิมๆ ที่มีอยู่แล้วมากเกินไป ในขณะที่การใช้สารประกอบที่มีอยู่แล้วมาค้นหาสารออกฤทธิ์โดยตรง มักจะได้สารที่มีโครงสร้างที่เฉพาะกับการจับโปรตีนเป้าหมายเฉพาะกลุ่มที่มีการศึกษามานานแล้วในอดีต (โปรตีนลักษณะโดยรวมคล้ายกันก็ย่อมจะมีรูปร่างและการยึดจับกับสารประกอบขนาดเล็กได้คล้ายกัน) จึงอาจจะไม่เหมาะสมสำหรับเป้าหมายใหม่ที่มีรูปร่างลักษณะต่างออกไปอย่างสิ้นเชิง

ตัวอย่างที่น่าสนใจสำหรับการค้นหาสารประกอบที่ยับยั้งอันตรกิริยาระหว่างโปรตีนได้ ได้แก่ การค้นพบสารประกอบที่ยับยั้งการจับกันระหว่างโปรตีน transcription factor E2 และ helicase E1 ของไวรัส human papillomavirus (HPV) ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของมะเร็งปากมดลูก โดยอันตรกิริยาระหว่างโปรตีนดังกล่าวทั้งสองเป็นจุดเริ่มต้นของกระบวนการเพิ่มจำนวนสารพันธุกรรม (replication) ซึ่งมีความสำคัญยิ่งต่อการดำรงชีวิตของไวรัส ดังนั้นความสามารถในการยับยั้งกระบวนการดังกล่าวก็อาจจะนำไปสู่วิธีการยับยั้งการเติบโตของไวรัสนี้ และอาจนำไปสู่การรักษาหรือป้องกันมะเร็งดังกล่าวได้ในที่สุด

ในปี 2003 Yoakim และคณะจากบริษัท Boehringer Ingelheim ได้ทดสอบการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของโปรตีน E1 กับสารประกอบจำนวนกว่า 140,000 สารประกอบ และจากการทดสอบเพิ่มเติม คณะผู้วิจัยได้ค้นพบสารประกอบต้นแบบ **1** (Figure 5) (Yoakim *et al*., 2003) ซึ่งได้พบว่ามีฤทธิ์ในการจับกับโปรตีน E2 ได้ดีระดับหนึ่ง ซึ่งจากการปรับปรุงโครงสร้างและการศึกษาด้วยเทคนิคทางชีวเคมีเชิงลึก ทำให้ได้สารประกอบต้นแบบ **2** ที่สามารถเกิดอันตรกิริยากับโปรตีน E2 อย่างจำเพาะเจาะจงและมีแรงกระทำที่สูงมาก (White *et al*., 2003; Goudreau *et al*., 2007) รวมไปถึงได้รับการพิสูจน์ว่าการจับกันนี้ สามารถขัดขวางการเกิดอันตรกิริยากันระหว่าง E1 และ E2 ได้จริง ทำให้การเพิ่มจำนวนสารพันธุกรรมของไวรัสเกิดขึ้นไม่ได้ นอกจากนี้การศึกษาโครงสร้าง X-ray ของสารประกอบต้นแบบ **3** ซึ่งมีโครงสร้างคล้ายกันกับต้นแบบ **1** และ **2** ก็ยืนยันการเกิดอันตรกิริยาที่จำเพาะเจาะจงดังคาดไว้จริง (Wang *et al*., 2004)

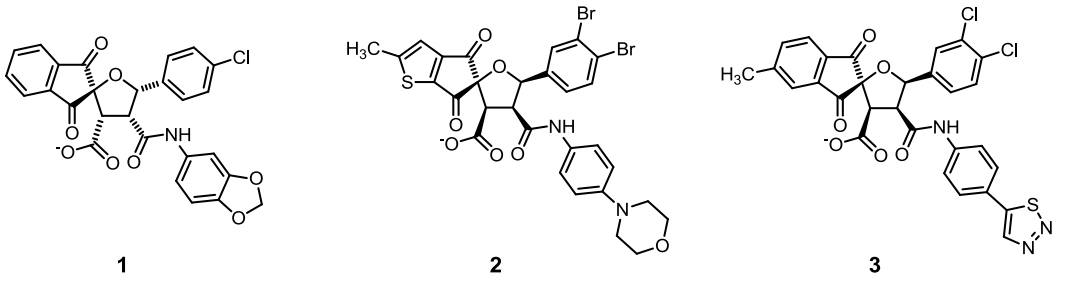


Figure 5 Indandione compounds that were discovered to prevent E1-E2 interaction, the key process in the life cycle of Human Papillomavirus (HPV).

ดังนั้น การค้นพบสารประกอบกลุ่มนี้จึงจัดเป็นจุดเริ่มต้นที่สำคัญในการที่จะค้นหาสารประกอบชนิดใหม่ที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของไวรัสชนิดนี้ได้เป็นครั้งแรก

บทสรุป

พันธุศาสตร์เชิงเคมีจัดเป็นศาสตร์หนึ่งที่เป็นการนำเอาองค์ความรู้ทางเคมีมาประยุกต์ใช้กับปัญหาทางชีววิทยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยเป็นการนำเอาจุดเด่นของการใช้สารประกอบทางเคมีมาใช้ในการศึกษากระบวนการและปฏิกิริยาทางชีวเคมีที่สำคัญ ซึ่งนำไปสู่ความเข้าใจในกระบวนการดังกล่าวได้อย่างลึกซึ้งขึ้น โดยสิ่งเหล่านี้ไม่อาจจะเกิดขึ้นได้จากการศึกษาโดยใช้เทคนิคทางพันธุศาสตร์ดั้งเดิมแต่เพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตาม พันธุศาสตร์เชิงเคมีก็ยังคงมีข้อจำกัดที่สำคัญอยู่บางประการ เช่น ความเป็นสากล (universality) ในการประยุกต์ใช้กับระบบต่างๆ เนื่องจากจำเป็นจะต้องมีข้อมูลของสารประกอบที่สามารถจับกับโปรตีนเป้าหมายเสียก่อน โดยข้อมูลเหล่านี้ไม่สามารถได้มาได้โดยง่ายหรือมีหลักเกณฑ์ชัดเจนดังเช่นการดัดแปรรหัสพันธุกรรมในพันธุศาสตร์แบบดั้งเดิม แม้จะมีความพยายามในการศึกษาเพื่อเพิ่มองค์ความรู้และฐานข้อมูลในลักษณะดังกล่าวมากขึ้นเรื่อยๆ ก็ตาม

ดังนั้น เป้าหมายของการศึกษาด้วยพันธุศาสตร์เชิงเคมีจึงควรจะเป็นการนำเอาจุดเด่นของศาสตร์นี้มาร่วมในการศึกษากับพันธุศาสตร์แบบดั้งเดิมซึ่งยังคงมีจุดเด่นและมีประโยชน์หลายประการ แนวคิดการบูรณาการลักษณะดังกล่าว เรียกว่า “combination chemical genetics” (Lehár *et al.*, 2008) ก่อให้เกิดความรู้ความเข้าใจในกระบวนการต่างๆ ที่ศึกษาเพิ่มขึ้นอย่างมหาศาล (Borisy *et al.*, 2003) พันธุศาสตร์เชิงเคมีจึงเป็นเครื่องมือที่มีศักยภาพในการนำไปสู่องค์ความรู้พื้นฐานทางชีววิทยาแห่งอนาคตอย่างแท้จริง

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.รัชนีกร ธรรมโชติ และดร.นวพร วินยเวคิน สำหรับคำแนะนำและข้อเสนอแนะสำหรับการเขียนบทความนี้

เอกสารอ้างอิง

Altmann KH, Buchner J, Kessler H, Diederich F, Krautler B, Lippard S, Liskamp R, Muller K, Nolan EM, Samori B*, et al.* (2009) The State of the Art of Chemical Biology. Chembiochem 10: 16–29.

Baker M (2013) Fragment-based lead discovery grows up. Nat Rev Drug Discov 12: 5–10.

Borisy AA, Elliott PJ, Hurst NW, Lee MS, Lehar J, Price ER, Serbedzija G, Zimmermann GR, Foley MA, Stockwell BR*, et al.* (2003) Systematic discovery of multicomponent therapeutics. Proc Natl Acad Sci U S A 100: 7977–7982.

Burke MD, Schreiber SL (2004) A planning strategy for diversity-oriented synthesis. Angew Chem Int Ed 43: 46–58.

Connor CJO, Laraia L, Spring DR (2011) Chemical genetics. Chem Soc Rev 40: 4332–4345.

Evans BE, Rittle KE, Bock MG, DiPardo RM, Freidinger RM, Whitter WL, Lundell GF, Veber

DF, Anderson PS (1988) Methods for drug discovery: development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists. J Med Chem 31: 2235–2246.

Fenteany G, Schreiber SL (1998) Lactacystin, proteasome function, and cell fate. J Biol Chem 273: 8545–8548.

Fenteany G, Standaert RF, Lane WS, Choi S, Corey EJ, Schreiber SL (1995) Inhibition of Proteasome Activities and Subunit-Specific Amino-Terminal Threonine Modification by Lactacystin. Science 268: 726–731.

Galloway WRJD, Isidro-Llobet A, Spring DR (2010) Diversity-oriented synthesis as a tool for the discovery of novel biologically active small molecules. Nat Commun 1: 80.

Gamo F-J, Sanz L, Vidal J, de Cozar C, Alvarez E, Lavandera J-L, Vanderwall D, Green D, Kumar V, Hasan S*, et al.* (2010) Thousands of chemical starting points for antimalarial lead identification. Nature 465: 305–310.

Goudreau N, Cameron D, Déziel R, Haché B, Jakalian A, Malenfant E, Naud J, Ogilvie W, O'Meara J, White P*, et al.* (2007) Optimization and determination of the absolute configuration of a series of potent inhibitors of human papillomavirus type-11 E1-E2 protein-protein interaction: a combined medicinal chemistry, NMR and computational chemistry approach. Biorg Med Chem 15: 2690–2700.

Guiguemde W, Shelat A, Bouck D, Duffy S, Crowther G, Davis P, Smithson D, Connelly M, Clark J, Zhu F*, et al.* (2010) Chemical genetics of Plasmodium falciparum. Nature 465: 311–315.

Hajduk PJ, Greer J (2007) A decade of fragment-based drug design: strategic advances and lessons learned. Nat Rev Drug Discov 6: 211–219.

Jones S, Thornton JM (1996) Principles of protein-protein interactions. Proc Natl Acad Sci USA 93: 13–20.

Joseph-McCarthy D, Campbell AJ, Kern G, Moustakas D (2014) Fragment-Based Lead Discovery and Design. J Chem Inf Model 10.1021/ci400731w.

Kawasumi M, Nghiem P (2007) Chemical genetics: elucidating biological systems with small-molecule compounds. J Investig Dermatol 127: 1577–1584.

Koehler AN, Shamji AF, Schreiber SL (2003) Discovery of an inhibitor of a transcription factor using small molecule microarrays and diversity-oriented synthesis. J Am Chem Soc 125: 8420–8421.

Lapinsky DJ (2012) Tandem photoaffinity labeling–bioorthogonal conjugation in medicinal chemistry. Biorg Med Chem 20: 6237–6247.

Lehár J, Stockwell B, Giaever G, Nislow C (2008) Combination chemical genetics. Nat Chem Biol 4: 674–681.

Leslie BJ, Hergenrother PJ (2008) Identification of the cellular targets of bioactive small organic molecules using affinity reagents. Chem Soc Rev 37: 1347–1360.

Lipinski CA (2004) Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. Drug Discov Today Technol 1: 337–341.

Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ (2012) Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv Drug Delivery Rev 64: 4–17.

Lo Conte L, Chothia C, Janin J (1999) The atomic structure of protein-protein recognition sites. J Mol Biol 285: 2177–2198.

Lo MMC, Neumann CS, Nagayama S, Perlstein EO, Schreiber SL (2004) A library of spirooxindoles based on a stereoselective three-component coupling reaction. J Am Chem Soc 126: 16077–16086.

Nicolaou KC, Pfefferkorn JA, Roecker AJ, Cao GQ, Barluenga S, Mitchell HJ (2000) Natural product-like

combinatorial libraries based on privileged structures. 1. General principles and solid-phase synthesis of benzopyrans. J Am Chem Soc 122: 9939–9953.

O'Connor CJ, Beckmann HSG, Spring DR (2012) Diversity-oriented synthesis: producing chemical tools for dissecting biology. Chem Soc Rev 41: 4444–4456.

Ortholand JY, Ganesan A (2004) Natural products and combinatorial chemistry: back to the future. Curr Opin Chem Biol 8: 271–280.

Peterson RT (2008) Chemical biology and the limits of reductionism. Nat Chem Biol 4: 635–638.

Plouffe D, Brinker A, McNamara C, Henson K, Kato N, Kuhen K, Nagle A, Adrián F, Matzen J, Anderson P*, et al.* (2008) In silico activity profiling reveals the mechanism of action of antimalarials discovered in a high-throughput screen. Proc Natl Acad Sci U S A 105: 9059–9064.

Robinson A, Thomas GL, Spandl RJ, Welch M, Spring DR (2008) Gemmacin B: bringing diversity back into focus. Org Biomol Chem 6: 2978–2981.

Schenone M, Dancik V, Wagner BK, Clemons PA (2013) Target identification and mechanism of action in chemical biology and drug discovery. Nat Chem Biol 9: 232–240.

Shoichet BK (2013) Drug Discovery Nature's Pieces. Nat Chem 5: 9–10.

Spring DR (2005) Chemical genetics to chemical genomics: small molecules offer big insights. Chem Soc Rev 34: 472–482.

Straight AF, Cheung A, Limouze J, Chen I, Westwood NJ, Sellers JR, Mitchison TJ (2003) Dissecting temporal and spatial control of cytokinesis with a myosin II inhibitor. Science 299: 1743–1747.

Walsh DP, Chang YT (2006) Chemical genetics. Chem Rev 106: 2476–2530.

Wang Y, Coulombe R, Cameron DR, Thauvette L, Massariol MJ, Amon LM, Fink D, Titolo S, Welchner E, Yoakim C*, et al.* (2004) Crystal structure of the E2 transactivation domain of human papillomavirus type 11 bound to a protein interaction inhibitor. J Biol Chem 279: 6976–6985.

Wells J, McClendon C (2007) Reaching for high-hanging fruit in drug discovery at protein-protein interfaces. Nature 450: 1001–1009.

White P, Titolo S, Brault K, Thauvette L, Pelletier A, Welchner E, Bourgon L, Doyon L, Ogilvie W, Yoakim C*, et al.* (2003) Inhibition of human papillomavirus DNA replication by small molecule antagonists of the E1-E2 protein interaction. J Biol Chem 278: 26765–26772.

Whitehead KA, Langer R, Anderson DG (2009) Knocking down barriers: advances in siRNA delivery. Nat Rev Drug Discov 8: 129–138.

Yeh JRJ, Crews CM (2003) Chemical genetics: Adding to the developmental biology toolbox. Dev Cell 5: 11–19.

Yoakim C, Ogilvie WW, Goudreau N, Naud J, Haché B, O'Meara JA, Cordingley MG, Archambault J, White PW (2003) Discovery of the first series of inhibitors of human papillomavirus type 11: inhibition of the assembly of the E1–E2–Origin DNA complex. Bioorg Med Chem Lett 13: 2539–2541.

Zheng XFS, Chan TF (2002) Chemical genomics in the global study of protein functions. Drug Discov Today 7: 197–205.

Open Access Malaria Box, http://www.mmv.org/malariabox/ (March 2014)

World Malaria Report 2013, http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2013/en/ (March 2014)