

## ศึกษาผลการใช้โปรแกรม ArgusLab เพื่อจำลองการจับกันของสารมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ จากสมุนไพรกับเอนไซม์ COX-2

### The Effects of ArgusLab as Molecular Modeling of Anti-inflammatory Agent from Herbs

อัญทิวา อุ่นไรสง

สาขาวิชาการแพทย์แผนไทย วิทยาลัยมวยไทยศึกษาและการแพทย์แผนไทย

มหาวิทยาลัยราชภัฏหมู่บ้านจอมบึง

E-mail: iu\_iloveu@hotmail.com

#### บทคัดย่อ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ 1) ศึกษาการใช้โปรแกรม ArgusLab เพื่อจำลองการจับกัน (Molecular docking) ของสารจากพืชสมุนไพร Ligusticum chuanxiong, Notopterygium incisum, Salvia miltiorrhiza, Boswellia carterii, Gentiana macrophylla กับเอนไซม์ Cyclooxygenase-2 (Cox-2) และ 2) เพื่ออธิบายผลจากการใช้โปรแกรม ArgusLab จำลองการจับกัน (Molecular docking) ของสารจากพืชสมุนไพร กับเอนไซม์ COX-2 โดยผลจากการจำลองของการจับกันโดยโปรแกรม ArgusLab จะแสดงด้วยค่า Binding energy ผลการศึกษาพบว่า มีสารสกัดจากพืชสมุนไพรดังกล่าว 6 ชนิดที่มีฤทธิ์จัดอยู่ในกลุ่มที่เป็น Selective COX-2 inhibitor ค่อนข้างชัดเจน ได้แก่ Senkyunolide O, Roburic acid, Cryptotanshinone, Phenethyl-trans-ferulate, Acetyl- $\beta$ -boswellic acid และ Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid โดยมีค่า Binding energy เท่ากับ -13.68, -13.73, -11.84, -11.16, -7.97 และ -7.81 กิโลแคลอรี/โมล ตามลำดับ นำผลที่ได้มาศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง Binding energy ซึ่งได้ผลจากการใช้โปรแกรม ArgusLab กับ  $IC_{50}$  ของสาร (Ligand) ทั้ง 6 ชนิด ในเชิงเส้นตรง โดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r) เท่ากับ 0.986276 ซึ่งเป็นค่าที่ดี แสดงว่าการใช้โปรแกรม ArgusLab เพื่อทำการจำลองการจับกันของสารกับเอนไซม์ สอดคล้องกับผลการยับยั้งเอนไซม์ cox-2

**คำสำคัญ:** การจำลองการจับกัน / ไฮโคออกซิจีเนส-2 / โปรแกรมอากัสแลป / สมุนไพร

## Abstract

The objectives of the research was to investigate the effects of the use of ArgusLab as Molecular Modelling (molecular docking) of the herbs including Ligusticum chuanxiong, Notopterygium incisum, Salvia miltiorrhiza, Boswellia carterii, Gentiana macrophylla, with cyclooxygenase-2 (Cox-2). The experiment was a simulation by using ArgusLab to test molecular docking of the herbs with the COX-2. The result from ArgusLab indicated Binding energy. It revealed that the 6 types of the experimental herbs were in Selective COX-2 inhibitor category consisting of Senkyunolide O, Roburic acid, Cryptotanshinone, Phenethyl-transferulate, Acetyl- $\beta$ -boswellic acid, and Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid. The values of Binding energy equaled to -13.68, -13.73, -11.84, -11.16, -7.97 and -7.81 kcal/mol respectively. The value of the linear relationship of the Binding energy estimated by ArgusLab, and  $IC_{50}$  (Ligand) of the 6 types of the herbs was discovered as a high level ( $r= 0.986276$ ), which indicated the effectiveness of ArgusLab as the Molecular Modeling of anti-inflammatory agent from the herbs (showed the consistency with the result of cox-2 inhibitor).

**Keywords:** Molecular docking/ Cyclooxygenase-2/ ArgusLab program/ Herbs

## บทนำ

ArgusLab และ AutoDock เป็นโปรแกรมที่ใช้ Lamarckian genetic algorithm (LGA) (Morris et al, 1998) ซึ่งยึดแนวความคิดของมอง แบพติสท์ เดอ ลามาร์ก (Jean Baptiste de Lamarcks) ที่กล่าวว่า ฟีนোটป์ (Phenotype) ที่ปรากฏในชั่วชีวิตสามารถกลายเป็นจีโนไทป์ (Genotype) ได้ โดยโปรแกรม ArgusLab และ AutoDock บันทึกโครงสร้างที่ดีในแต่ละรุ่นซึ่งได้จากการคำนวณค่าพลังงานที่ต่ำที่สุด (Local energy minimum) แล้วเก็บเป็นค่าพิกัดร่วม (Co-ordinate) ได้เป็นโครโมโซม (Chromosome) ที่จะถูกนำมาใช้แทนที่โครงสร้างรุ่นพ่อแม่ (Parent) ในการวิวัฒนาการหารุ่นลูกต่อไป ArgusLab เป็นโปรแกรมที่ใช้กระบวนการการจับกัน (Docking algorithms) โดยจำลองการจับกันระหว่างเอนไซม์โปรตีนกับยาหรือ Ligand เพื่อให้ได้ค่า Binding energy ที่ต่ำที่สุด

การจำลองการจับกัน (Molecular docking) คือการจำลองการจับกันระหว่างตัวรับ (Receptor) กับลิแกนด์ (Ligand) หรือสับสเตรต (Substrate) วิธีการดังกล่าวเป็นเครื่องมือสำคัญ

ในการคิดค้นพัฒนายาโดยใช้คอมพิวเตอร์เป็นเครื่องช่วยในการคำนวณ เป้าหมายของการทำ Protein-Ligand Molecular docking คือการคาดการณ์การจับกันในสภาพ 3 มิติ ระหว่างตัวรับ ซึ่งเป็นโปรตีนกับลิแกนด์ซึ่งเป็นยา หรือสารจากสมุนไพร การจำลองการจับกันจะทำการสุ่มหาโครงสร้างที่เหมาะสมที่สุดโดยการคำนวณค่าระดับพลังงานการจับกัน และใช้ Scoring function เป็นดัชนีให้คะแนนแล้วจัดอันดับการจับกัน Molecular docking สามารถใช้ในการตรวจสอบฐานข้อมูลทางเคมี ซึ่งประกอบด้วยโครงสร้าง 3 มิติ และทำการทดลองการจำลองการจับกันระหว่างตัวรับที่เลือกไว้ ซึ่งมักจะเป็นโปรตีนใหม่ ๆ ที่มีการรายงานกับโครงสร้างทางเคมีของสารในฐานข้อมูล (Morris และ Lim-Wilby, 2008)

ในปัจจุบันเริ่มมีการศึกษาวิจัยโดยนำเอาสารสกัดจากธรรมชาติที่มีฤทธิ์ด้านการอักเสบ มาพัฒนาเพื่อใช้แทนยาที่สังเคราะห์จากสารเคมีมากขึ้น เนื่องจากสารสกัดเหล่านี้เป็นสารจากธรรมชาติ เป็นพืชต่อร่างกายน้อยกว่ายาที่สังเคราะห์จากสารเคมี สารสกัดจากธรรมชาติหลายชนิดที่มีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบ รวมถึงสารสกัดจากพืชสมุนไพรที่มีถิ่นกำเนิดอยู่ในประเทศจีน Ligusticum chuanxiong, Notopterygium incisum, Salvia miltiorrhiza, Boswellia carterii, Gentiana macrophylla พบว่า มีฤทธิ์เป็น Selective COX-2 inhibitors ต้านการอักเสบได้ (Hongmei Cao et al., 2010) การทำนายฤทธิ์ของยาด้วยวิธีการทางคอมพิวเตอร์ก่อนการสังเคราะห์หรือทดสอบฤทธิ์จริงในห้องปฏิบัติการจะช่วยลดค่าใช้จ่ายและระยะเวลาได้ ดังนั้นงานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการจับกันระหว่างโครงสร้างของสารในพืชสมุนไพร Ligusticum chuanxiong, Notopterygium incisum, Salvia miltiorrhiza, Boswellia carterii, Gentiana macrophylla กับเอนไซม์ cyclooxygenase-2 (COX-2) โดยนำโปรแกรมคอมพิวเตอร์มาประยุกต์ใช้ด้วยวิธีการ Docking โดยใช้โปรแกรม ArgusLab 4.0.1

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาการใช้โปรแกรม ArgusLab เพื่อจำลองการจับกัน (Molecular docking) ของสารจากพืชสมุนไพร Ligusticum chuanxiong, Notopterygium incisum, Salvia miltiorrhiza, Boswellia carterii, Gentiana macrophylla. กับเอนไซม์ COX-2
2. เพื่ออธิบายผลจากการใช้โปรแกรม ArgusLab จำลองการจับกัน (Molecular docking) ของสารจากพืชสมุนไพร Ligusticum chuanxiong, Notopterygium incisum, Salvia miltiorrhiza, Boswellia carterii, Gentiana macrophylla. กับเอนไซม์ COX-2

## ขอบเขตของการวิจัย

### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

สารจากพืชสมุนไพรที่ทำการศึกษา มีดังนี้

1. สาร Senkyunolide O จากพืชสมุนไพร Ligusticum chuanxiong
2. สาร Phenethyl-trans-ferulate จากพืชสมุนไพร Notopterygium incisum
3. สาร Cryptotanshinone จากพืชสมุนไพร Salvia miltiorrhiza
4. สาร Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid, Acetyl- $\beta$ -boswellic acid. จากพืชสมุนไพร Boswellia carterii
5. สาร Roburic acid จากพืชสมุนไพร Gentiana macrophylla

### วิธีการสุ่มกลุ่มตัวอย่าง

สุ่มตัวอย่างด้วยการเลือกแบบเจาะจง (Purposive sampling) โดยเลือกกลุ่มตัวอย่างโดยพิจารณาจากการตัดสินใจของผู้วิจัยเอง ลักษณะของกลุ่มที่เลือกเป็นไปตามวัตถุประสงค์ของการวิจัย

### ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา

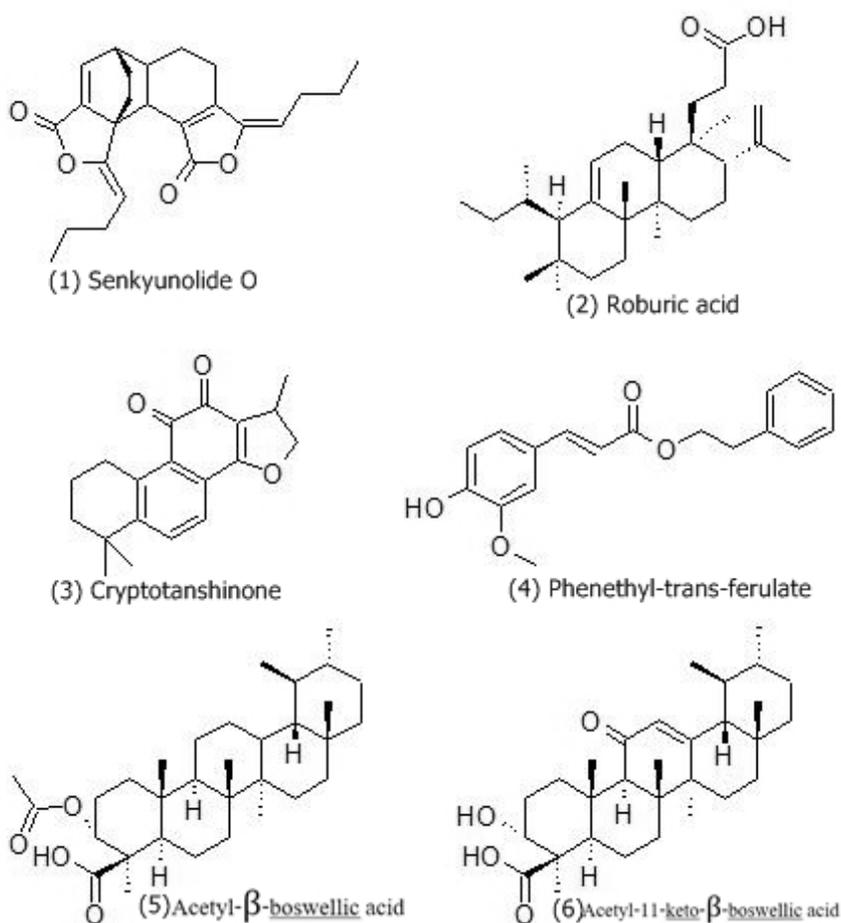
1. ตัวแปรต้น ได้แก่ การใช้โปรแกรม ArgusLab เพื่อจำลองการจับกัน (Molecular docking) ของสารจากพืชสมุนไพร Ligusticum chuanxiong, Notopterygium incisum, Salvia miltiorrhiza, Boswellia carterii, Gentiana macrophylla. กับเอนไซม์ COX-2
2. ตัวแปรตาม ได้แก่ ผลจากการใช้โปรแกรม ArgusLab ค่าที่ติดลบของ Binding Energy และความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างค่า Binding Energy กับ IC<sub>50</sub> ของสาร

### เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. คอมพิวเตอร์ ซีพียู : Intel Core i7-4500U (1.80 GHz, 4MB L3 Cache, up to 3.00 GHz) การ์ดจอ : nVidia GeForce GT 740M (2 GB GDDR3) แรม : 4 GB DDR3 ฮาร์ดดิสก์ : 750 GB 5400 RPM หน้าจอ : 14 inch WXGA (1366x768) LED
2. โปรแกรม
  - 2.1 ChemSketch
  - 2.2 Discovery Studio Visualiser
  - 2.3 Avogadro
  - 2.4 ArgusLab

## การเก็บรวบรวมข้อมูล

สารที่ทำการศึกษาจากสมุนไพรมะขามป้อม ได้จาก หงเหมย์ ชาว และคณะ (Hongmei Cao et al. 2010) โดยมีสาร 6 ชนิด (Ligands) ที่นำมาศึกษา ได้แก่ (1) Senkyunolide O, (2) Roburic acid, (3) Cryptotanshinone, (4) Phenethyl-trans-ferulate, (5) Acetyl- $\beta$ -boswellic acid และ (6) Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid. (ภาพที่ 1)



ภาพที่ 1 สูตรโครงสร้างของ (1) Senkyunolide O, (2) Roburic acid, (3) Cryptotanshinone, (4) Phenethyl-trans-ferulate, (5) Acetyl- $\beta$ -boswellic acid และ (6) Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid

ที่มา: ผู้วิจัย (2559)

เตรียมการ Docking ด้วยโปรแกรม ArgusLab ดังต่อไปนี้

1. นำโครงสร้างของสารสกัดที่สนใจศึกษา มาวาดโครงสร้าง 2 มิติ โดยใช้โปรแกรม ChemSketch
2. เปลี่ยนโครงสร้างสองมิติเป็นโครงสร้างในรูปแบบสามมิติ (3 Dimension) โดยใช้โปรแกรม Avogadro
3. หาโครงสร้างสามมิติของเอนไซม์ โดยทำการดาวน์โหลดจาก Protein data bank
4. โครงสร้างสามมิติของสารสกัดและ 1CX2 (Macromolecule) จะนำมาใช้ในการทำ Docking โดยใช้โปรแกรม ArgusLab มีขั้นตอน ดังนี้
  - 4.1 เตรียมโครงสร้างสามมิติของสารสกัด (Ligand) และ 1CX2 ในแบบไฟล์ .pdb
  - 4.2 เปิดโครงสร้างสามมิติของ 1CX2 โดยใช้โปรแกรม ArgusLab 4.0.1 ดับเบิลคลิกที่ 1CX2 ->Residues ->Misc -> SC-558
  - 4.3 คลิกขวาที่ SC-558 เลือก Make a Ligand Group from this Residue แล้วดับเบิลคลิกที่ Groups
  - 4.4 เปิดโครงสร้างสามมิติของสารสกัด ทำตามข้อ 4.2, 4.3
  - 4.5 คลิกขวา SC-558 -> Make a BidingSite Group for this Group กดปุ่ม Set up a Dock calculation -> เลือกสารที่ต้องการทดสอบ ->Calculate Site ->Start
  - 4.6 ดับเบิลคลิก Calculations -> ArgusDock ดู Conformations ของ Ligand รวมถึง Binding energy ของแต่ละ Rank ในผลการ Docking สารนั้น ค่า Binding energy ยิ่งค่าดีลบมากยิ่งดี แต่ต้องพิจารณาประกอบกับส่วนอื่นด้วย เช่นกรดอะมิโนที่เกิดพันธะด้วย
5. บันทึกผลการทำ Docking เป็นไฟล์ .agl และ .pdb

### การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณโดยใช้สถิติบรรยายค่าสูงสุด/ต่ำสุด อธิบายความสัมพันธ์ด้วยค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เชิงเส้นตรง ดังนี้

1. นำ Ligand ที่ได้ในแต่ละ Rank ไปเปรียบเทียบกับค่าการจับกันของ SC-558 ในเอนไซม์ Cyclooxygenase-2 (COX-2) ว่า Ligand rank นั้นมีสมบัติใกล้เคียงที่จะเป็น Selective COX-2 inhibitor ได้หรือไม่ โดยการเปรียบเทียบจะดูจากโปรแกรม ArgusLab
2. ให้ดู Conformations ของ Ligand รวมถึง Binding energy ของแต่ละ Rank ในผลการ Docking ตัวนั้น ค่า Binding energy ยิ่งดีลบยิ่งดีแต่ต้องพิจารณาประกอบกับส่วนอื่นด้วย
3. นำรูปแต่ละ Rank ของ Ligand ที่ Save ไว้เป็นไฟล์ .pdb ไปเปิดในโปรแกรม Discovery studio 4.0 เพื่อดูการเกิดปฏิสัมพันธ์ระหว่างสารกับกลุ่มกรดอะมิโนในเอนไซม์

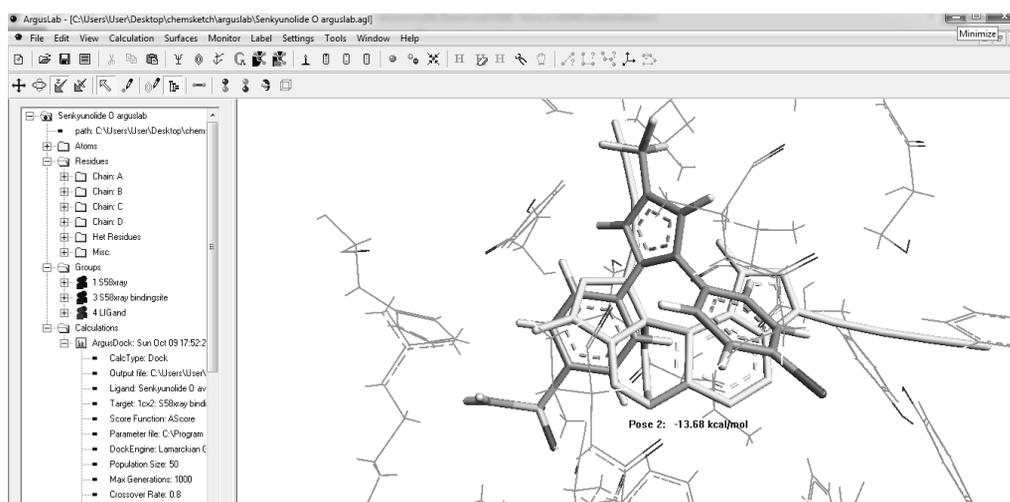
หลังจากนั้นนำโครงสร้างสามมิติของเอนไซม์ cyclooxygenase-2 (COX-2) มาทำการซ้อนทับกับแต่ละ Rank ของ Ligand

4. การวางตัวของ Ligand กับเอนไซม์ ดูว่าแขนของ Ligand มีส่วนที่ยื่นเข้าไปใน Side pocket ของ Selective COX-2 inhibitor หรือไม่

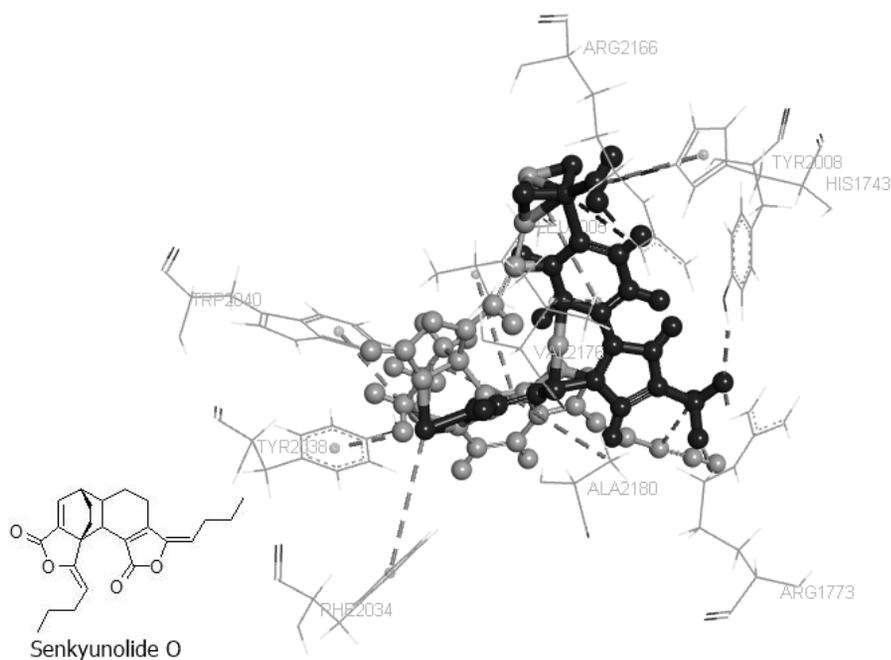
5. สังเกตการซ้อนทับกันของ Ligand กับ โครงสร้างสามมิติของ Selective COX-2 inhibitor ถ้า Ligand ใน Rank ใดมีการจับกันที่ซ้อนทับกับโครงสร้างสามมิติของ Selective COX-2 inhibitor ได้ใกล้เคียงมากที่สุดและมีการจับกันไปในทิศทางเดียวกันและมีค่าพลังงานที่ต่ำ ถือว่า Ligand ใน Rank นั้นมีคุณสมบัติที่จะเป็น Selective COX-2 inhibitor ที่ดีได้

6. คัดเลือก Ligand ที่มีโครงสร้างใกล้เคียงพอที่จะเป็น Selective COX-2 inhibitor โดยพิจารณาจากเกณฑ์ต่างๆ ข้างต้น

7. ทำการวิเคราะห์ผลและรายงานผลการศึกษาโดยพลอต (Plot) กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า Binding energy ของ Ligand กับ IC50 ของสาร และดูความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง



ภาพที่ 2 แสดงการจำลองการจับกันของ Senkyunolide O (สีเหลือง) กับ SC-558 ในเอนไซม์ Cyclooxygenase-2 (COX-2) ด้วยโปรแกรม ArgusLab



ภาพที่ 3 แสดงการจับกันของ SC-558 (สีแดง) ใน Binding site ของเอนไซม์ Cyclooxygenase-2 (COX-2) กับ Senkyunolide O (สีเหลือง)

### ผลการวิจัย

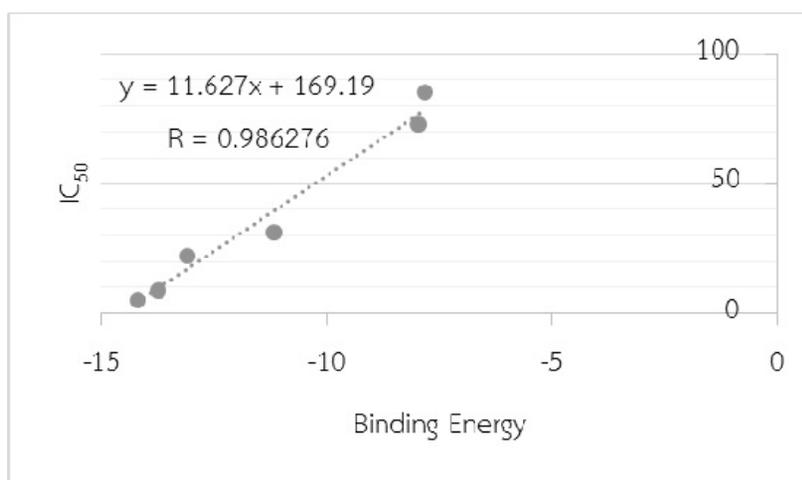
ผลของการ Docking ระหว่างสารในพืช (Ligand) จำนวน 6 ชนิดกับเอนไซม์ Cyclooxygenase-2 (COX-2) โดยใช้โปรแกรม ArgusLab รายงานผลการศึกษาเป็นค่า Binding energy เปรียบเทียบกับ ค่า IC<sub>50</sub> (Median inhibitory concentration)

ตารางที่ 1 ผลของการ Docking ระหว่างสาร (Ligand) กับเอนไซม์ Cyclooxygenase-2 (COX-2) โดยใช้โปรแกรม ArgusLab

สาร	Binding energy (กิโลแคลอรี/โมล)	IC <sub>50</sub> COX-2 ( $\mu$ M, N=3)
1. Senkyunolide O	-13.68	5 $\pm$ 5
2. Roburic acid	-13.73	9 $\pm$ 3
3. Cryptotanshinone	-11.84	22 $\pm$ 10
4. Phenethyl-trans-ferulate	-11.16	31 $\pm$ 15
5. Acetyl- $\beta$ -boswellic acid	-7.97	73 $\pm$ 20
6. Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid	-7.81	85 $\pm$ 20

หลังจากที่ทำการ Docking ระหว่างสารทั้ง 6 ชนิด กับเอนไซม์ Cyclooxygenase-2 (COX-2) แล้วคัดเลือก Ligand และ Rank ของ Ligand ที่ได้รับคาดว่าจะมีฤทธิ์เป็น Selective COX-2 inhibitor โดยพิจารณาจากเกณฑ์ต่าง ๆ ซึ่ง Ligand ที่คัดเลือกมามีทั้งหมด 6 ชนิด คือ Senkyunolide O, Roburic acid, Cryptotanshinone, Phenethyl-trans-ferulate, Acetyl- $\beta$ -boswellic acid และ Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid โดยมีค่า Binding energy เท่ากับ -13.68, -13.73, -11.84, -11.16, -7.97 และ -7.81 กิโลแคลลอรี่/โมล ตามลำดับ และมีค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ  $5 \pm 5$ ,  $9 \pm 3$ ,  $22 \pm 10$ ,  $31 \pm 15$ ,  $73 \pm 20$  และ  $85 \pm 20$  ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ

จากผลการศึกษาในตารางที่ 1 ได้นำมาสร้างกราฟหาความสัมพันธ์ระหว่างค่าที่ติดลบของ Binding energy กับ  $IC_{50}$  ของสารทั้ง 6 ชนิด จะพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างค่าทั้งสองในเชิงเส้นตรง โดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r) เท่ากับ 0.986276 ซึ่งเป็นค่าที่ดี แสดงให้เห็นว่าการจับตัวของสารกับเอนไซม์มีความสัมพันธ์เกี่ยวเนื่องกับโครงสร้างสารที่มีค่า Binding energy ต่ำจะสอดคล้องกับค่า  $IC_{50}$  ที่ต่ำ



ภาพที่ 4 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่า Binding energy กับ  $IC_{50}$

## สรุปผลการวิจัย

ผลการศึกษาตามวัตถุประสงค์ข้อที่ 1 พบว่า การใช้โปรแกรม ArgusLab เพื่อทำการจำลองการจับกันของสารกับเอนไซม์สอตคล็อกกับผลการยับยั้งเอนไซม์ Cyclooxygenase-2 (COX-2) ซึ่งมีประโยชน์ในการใช้ศึกษาการออกฤทธิ์ของสารในสมุนไพร การทำนายฤทธิ์ของยา ด้วยวิธีการทางคอมพิวเตอร์ก่อนการสังเคราะห์หรือทดสอบฤทธิ์จริงในห้องปฏิบัติการโปรแกรม ArgusLab เป็นโปรแกรมที่เหมาะสมสำหรับผู้ใช้งานเบื้องต้น และเป็นโปรแกรมพื้นฐานเพื่อเริ่มการศึกษาด้านการจำลองการจับกันของสารที่สนใจศึกษาได้เป็นอย่างดี

ผลการศึกษาตามวัตถุประสงค์ข้อที่ 2 พบว่า ผลการใช้โปรแกรม ArgusLab เพื่อจำลองการจับกันสารมีฤทธิ์ด้านการอักเสบจากสมุนไพรกับเอนไซม์ COX-2 พบสารสกัดจากพืชสมุนไพรดังกล่าว 6 ชนิด ที่มีฤทธิ์จัดอยู่ในกลุ่มที่เป็น Selective COX-2 inhibitor ค่อนข้างชัดเจน ได้แก่ Senkyunolide O, Roburic acid, Cryptotanshinone, Phenethyl-trans-ferulate, Acetyl- $\beta$ -boswellic acid และ Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid โดยมีค่า Binding energy เท่ากับ -13.68, -13.73, -11.84, -11.16, -7.97 และ -7.81 กิโลแคลอรี/โมล ตามลำดับ นำผลที่ได้มาศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง Binding energy ซึ่งได้ผลจากการใช้โปรแกรม ArgusLab กับ  $IC_{50}$  ของสาร (Ligand) ทั้ง 6 ชนิด พบว่า กราฟมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r) เท่ากับ 0.986276 ซึ่งเป็นค่าที่ดี แสดงว่าการใช้โปรแกรม ArgusLab เพื่อทำการจำลองการจับกันของสารกับเอนไซม์สอตคล็อกกับผลการยับยั้งเอนไซม์ Cyclooxygenase-2 (COX-2)

## อภิปรายผลการวิจัย

จากผลการวิเคราะห์ข้างต้นจะเห็นได้ว่าสารทั้งหมด 6 ชนิด คาดว่ามีฤทธิ์เป็น selective COX-2 inhibitor เนื่องจากสารทั้ง 6 ชนิด มีการวางตัวที่ถูกต้องตรงตามที่ควรจะเป็น เห็นได้จากสามารถซ้อนทับกับ SC-558 ในระนาบเดียวกันได้ และด้านที่มีขั้วของสารทั้ง 6 ชนิด ยังวางตัวอยู่ใกล้กับ VAL2176, VAL2002, ARG2166 และ ARG1773 ซึ่งเป็น Side pocket ของเอนไซม์ cyclooxygenase-2 (COX-2) แสดงให้เห็นว่าสารทั้ง 6 ชนิดนั้น มีการสอดส่วนที่มีขั้วเข้ามาใน Side pocket ทำให้สารทั้ง 6 ชนิด สามารถต้านการอักเสบโดยการเข้าไปยับยั้งการทำงานของ COX-2 ได้ ซึ่งสารทั้ง 6 ชนิด ได้แก่ Senkyunolide O, Roburic acid, Cryptotanshinone, Phenethyl-trans-ferulate, Acetyl- $\beta$ -boswellic acid และ Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid

แต่อย่างไรก็ตาม โปรแกรม ArgusLab ใช้กระบวนการ Stochastic approaches เป็นกระบวนการที่รวมเอา Random factor มาคิดคำนวณ โดยสุ่มเอาโครงสร้าง หรือชิ้นส่วนโครงสร้างมาเริ่มทำการ Docking ดังนั้นผลลัพธ์ที่ได้จะไม่เหมือนกันทุกครั้ง เนื่องจากโครงสร้างเริ่มต้นที่ไม่เหมือนกัน ซึ่งได้จากการสุ่มมาจากจำนวนประชากรที่โปรแกรมกำหนด

### ข้อเสนอแนะเพื่อนำผลการวิจัยไปใช้

1. สามารถนำวิธีการทำนายฤทธิ์ของสารด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์มาประยุกต์ใช้ในการคัดกรองสารใหม่ที่มีอยู่จำนวนมากเพื่อค้นหาสารที่มีฤทธิ์ตามต้องการและประยุกต์ใช้กับสมุนไพรอื่น ๆ
2. สามารถนำคอมพิวเตอร์มาช่วยทำนายฤทธิ์ของยาก่อนการสังเคราะห์หรือทดสอบฤทธิ์จริง
3. สามารถศึกษาสารสกัดจากพืชสมุนไพรดังกล่าว 6 ชนิด ที่มีฤทธิ์จัดอยู่ในกลุ่มที่เป็น Selective COX-2 inhibitor นำผลจากการใช้โปรแกรม ArgusLab เปรียบเทียบกับโปรแกรมอื่น ๆ

### เอกสารอ้างอิง

- Cao, H., Yu, R., Choi, Y., Ma, Z.Z., Zhang, H., Xiang, W., Lee, D.Y.-W., Berman, B.M., Moudgil, K.D., Fong, H.H.S., and van Breemen, R.B., (2010). Discovery of cyclooxygenase inhibitors from medicinal plants used to treat inflammation. **Pharmacol Research** 61(6): 519-524.
- Morris, G.M., Goodsell, D.S., Halliday, R.S., Huey, R., Hart, W.E., Belew, R.K., Olson, A.J. (1998). Automated docking using Lamarckian genetic algorithm and empirical binding energy function. **Journal of Computational Chemistry**, 19: 1639-1662.
- Morris, G.M., Lim-Wilby, M. (2008). Molecular docking. **Methods in Molecular Biology**, 443: 365-382.
- Thompson MA. (2004). Molecular docking using arguslab, an efficient shape-based search algorithm and the ascore scoring function. **Philadelphia: ACS Meeting CINF**. 42, PA. (172).