

Abstract

This project had the aim of increasing Thailand's capability to undertake protein research, through establishment of modern research facilities, development of human resources, performance of high quality research publishable in international journals, and promotion of protein research. In terms of research facilities, our laboratory at the Chulabhorn Research Institute has equipment and expertise for determining the primary structure of a protein and for proteomic studies of gene expression, while the Center for Protein Structure and Function at Mahidol University is well equipped for x-ray crystallographic study of three-dimensional structure and for study of enzymes, including under the pre-steady state conditions. In terms of human resource development, the group consisted of 11 Ph.D. level scientists, mostly young investigators, from 5 universities. In addition, five other young Ph.D.s were linked as advisees to the principal investigator. Over the three year period of the grant, four Ph.D. and nine M.Sc. students graduated, and another 16 Ph.D. students and 15 M.Sc. students are presently enrolled.

Research covered three main themes: a) Protein structure-function relationships; b) Protein changes in disease; and c) Applications of enzymes in biotechnology. Understanding the relationship between the three-dimensional structure and the function of a protein not only helps us to understand the protein's mechanism of action, but can also lead to the design of drugs to inhibit the protein or the engineering of proteins to improve various properties. Proteins studied include enzymes involved in the synthesis of penicillin derivatives with potential uses in the pharmaceutical industry, glycosidase enzymes with potential uses in enzymatic synthesis of glycosides for pharmaceutical or cosmetic industries, and aromatic hydroxylases with potential applications in environmental remediation. In addition, chemical models for enzyme action, such as the cleavage of proteins, will provide better understanding of catalysis. Studies on protein changes in disease include the characterization of mutations in genetic diseases, such as the abnormal hemoglobins and inborn errors of metabolism, which will provide better understanding of these diseases and lead to improved diagnosis. Proteomic studies of cancer, involving both surgical specimens and cancer cell lines provide information on possible biomarkers for early detection and possible targets for chemotherapy. Finally, in terms of biotechnology, the isolation of a sericin-specific protease for degumming silk, if successful, will lower costs, lessen environmental problems and may potentially improve the quality of Thai silk.

Results from the research described yielded 22 publications in international journals, and two articles in international proceedings volumes, with some 5 papers were in high impact journals with impact factor greater than 4.0. In addition, 27 abstracts were presented at international meetings and another 54 abstracts presented at national meetings during the grant period.

Activities in promoting protein science and molecular enzymology included the extended visit of Nobel Laureate William Lipscomb as Stang Mongkolsuk Distinguished Professor, which had a broad impact not only on the group and in the academic community, but also on the government and the general public. An informal Protein Research Network was started to disseminate news and events to members by email. In addition, the research group organized various symposia, meetings and seminars, most notably a two-day Protein Research Network Symposium, attended by over 200 researchers from some 23 universities and institutions throughout Thailand.

Finally, the activities of our research group were well recognised by the scientific community through several awards. This included the Outstanding Scientist of Thailand Award from the Foundation for the Promotion of Science and Technology and the Outstanding National Researcher Award, Chemical Sciences and Pharmacy section, National Research Council of Thailand. Other awards included two Young Scientist of Thailand Awards from the Foundation for the Promotion of Science and Technology, a UNESCO-L'Oreal Women in Science Fellowship, and an Outstanding Thesis Award from the National Research Council of Thailand, Chemical Science and Pharmacy Section. Other honours included an Outstanding Lecturer Award from the Faculty Club, Faculty of Science, Mahidol University, and an Exemplary Lecturer Award from the Faculty Club, Mahidol University. These various awards confirm the quality of work performed by researchers in this Senior Research Scholar grant.

KEYWORDS: Protein / Enzyme/ Three-dimensional structure/ Kinetics/ Diseases

บทคัดย่อ

โครงการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ที่จะเพิ่มความสามารถในการทำการวิจัยเรื่องโปรตีนของประเทศไทยโดยการจัดเตรียมเครื่องมือสมัยใหม่ต่างๆ การพัฒนาทรัพยากรมนุษย์ การทำงานวิจัยคุณภาพสูงที่สามารถตีพิมพ์ได้ในวารสารนานาชาติ และการส่งเสริมงานวิจัยต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาโปรตีน ในด้านการจัดหาเครื่องมือสมัยใหม่ต่างๆ ห้องปฏิบัติการชีวเคมี สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ ได้มีเครื่องมือที่ทันสมัยในการวิเคราะห์โครงสร้างปฐมภูมิของโปรตีนและการศึกษาโปรตีโอมิกเพื่อการแสดงออกของยีนต่างๆ ในขณะที่ทางห้องปฏิบัติการของศูนย์ความเป็นเลิศทางวิชาการ โครงสร้างและหน้าที่การทำงานของโปรตีน คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ได้มีการจัดหาเครื่องมือสำหรับการศึกษากักเก็บของรังสีเอกซ์ เพื่อใช้ในการศึกษาโครงสร้างสามมิติของโปรตีนต่างๆ และสำหรับการศึกษาเรื่องเอนไซม์ได้มีการจัดเตรียมเครื่องมือที่ใช้ในการศึกษาจลนศาสตร์ของเอนไซม์ต่างๆรวมทั้งการศึกษาภายใต้สภาวะก่อนสมดุล ในด้านการพัฒนากำลังคน กลุ่มวิจัยประกอบด้วยนักวิจัยระดับปริญญาเอก 11 คน ส่วนใหญ่เป็นนักวิจัยรุ่นใหม่ จาก 5 มหาวิทยาลัย นอกจากนี้ยังมีนักวิจัยระดับปริญญาเอกรุ่นใหม่อีก 5 คนที่เป็นนักวิจัยภายใต้การดูแล ให้คำปรึกษาของหัวหน้าโครงการวิจัยนี้ ในระยะเวลา 3 ปีของการรับทุนเมธีวิจัยอาวุโสนี้ได้มีการผลิตคณาจารย์ 4 คน และมหาบัณฑิต 9 คน และในปัจจุบันโครงการมีนักศึกษาระดับปริญญาเอก 16 คนและนักศึกษาระดับปริญญาโท 15 คน

งานวิจัยของโครงการนี้ครอบคลุม 3 เรื่องใหญ่ๆได้แก่ ก) การศึกษาความสัมพันธ์ของโครงสร้างและหน้าที่การทำงานของโปรตีน ข) การเปลี่ยนแปลงของโปรตีนในโรคต่างๆ และ ค) การประยุกต์ใช้เอนไซม์ทางเทคโนโลยีชีวภาพ การเข้าใจถึงความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างสามมิติและการทำงานของโปรตีนไม่เพียงแต่จะช่วยให้เข้าใจกลไกการทำงานของโปรตีนเท่านั้นแต่ยังนำไปสู่การออกแบบยาต่างๆที่ยับยั้งการทำงานของโปรตีนหรือเป็นข้อมูลพื้นฐานที่นำไปใช้ในการออกแบบและการทำวิศวกรรมโปรตีนเพื่อพัฒนาคุณภาพของโปรตีนต่อไป สำหรับโปรตีนจำพวกเอนไซม์ได้ศึกษาเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องในการสังเคราะห์อนุพันธ์ของเพนนิซิลินที่มีศักยภาพสูงที่จะนำไปใช้ในอุตสาหกรรมยา มีการศึกษาเอนไซม์ไกลโคซิเดสที่มีศักยภาพในการนำไปใช้ในการสังเคราะห์สารจำพวกไกลโคไซด์ที่ใช้ในอุตสาหกรรมยาและอุตสาหกรรมเครื่องสำอาง และศึกษาเอนไซม์อะโรมาติก ไฮโดรเลสซึ่งมีศักยภาพในการจัดการมลพิษในสิ่งแวดล้อม นอกจากนี้ยังได้ศึกษาตัวอย่างโมเดลทางเคมีสำหรับการทำงานของเอนไซม์ เช่นการย่อยโปรตีน ซึ่งจะช่วยให้เข้าใจกลไกการเร่งปฏิกิริยาของเอนไซม์สำหรับการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนในโรคต่างๆ ได้รวมถึงการศึกษาวิเคราะห์การผ่าเหล่าของยีนในโรคพันธุกรรม เช่นโรคความผิดปกติของฮีโมโกลบินและในโรคพันธุกรรมบกพร่องของเมตาบอลิซึม ซึ่งจะช่วยให้เข้าใจกลไกการเกิดโรคและอาจนำไปสู่การพัฒนาวิธีการตรวจ วินิจฉัยที่มีประสิทธิภาพ การศึกษาโปรตีโอมิกของโรคมะเร็งซึ่งทำการศึกษาทั้งในเนื้อเยื่อจากผู้ป่วยโรคมะเร็งและในเซลล์เพาะเลี้ยงสายพันธุ์ต่างๆจะให้ข้อมูลพื้นฐานในการหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของโรคมะเร็งเพื่อพัฒนาวิธี

การตรวจวิเคราะห์มะเร็งต่างๆในระยะเริ่มต้น และอาจเป็นเป้าหมายในการรักษาทางเคมีต่อไป สุดท้ายในด้านของเทคโนโลยีชีวภาพมีการศึกษาเรื่องการแยกเอนไซม์ย่อยโปรตีนจำเพาะในเส้นไหม ซึ่งหากสำเร็จจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการลดค่าใช้จ่าย ลดมลภาวะและอาจนำไปสู่การปรับปรุงคุณภาพไหมไทยให้ดียิ่งขึ้น

ผลการวิจัยจากโครงการนี้สามารถตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติได้ทั้งสิ้น 22 เรื่อง และมี 2 เรื่องตีพิมพ์ในรายงานการประชุมวิชาการระดับนานาชาติ โดยบทความ 5 เรื่องตีพิมพ์ในวารสารที่มีแฟกเตอร์ผลกระทบ (impact factor) สูงกว่า 4.0 นอกจากนี้ในช่วงเวลาที่รับทุนนี้ ยังได้มีบทคัดย่อนำเสนอผลงานในการประชุมวิชาการระดับนานาชาติ 27 เรื่อง และ บทคัดย่อนำเสนอผลงานในการประชุมวิชาการระดับชาติอีก 54 เรื่อง

มีกิจกรรมที่ส่งเสริมการศึกษาเรื่องวิทยาศาสตร์โปรตีนและการศึกษาเอนไซม์ระดับโมเลกุล ได้แก่ การเชิญศาสตราจารย์ วิลเลียม ลิปสคอม นักวิทยาศาสตร์ผู้ได้รับรางวัลโนเบลในเรื่องของการศึกษาโครงสร้างโปรตีนมาเป็นศาสตราจารย์รับเชิญเกียรติคุณสตาจ์ มงคลสุข ของคณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดลเป็นระยะเวลา 3 เดือน ซึ่งมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อทั้งทางกลุ่มวิจัยและต่อสังคมวิชาการทั้งภาครัฐและสาธารณชนทั่วไป ได้เริ่มมีการก่อตั้งเครือข่ายการวิจัยโปรตีนอย่างไม่เป็นทางการโดยมีการเผยแพร่ข่าวสารเกี่ยวกับการประชุมและการบรรยายทางวิชาการต่างๆทางจดหมายอิเล็กทรอนิกส์แก่สมาชิก นอกจากนี้กลุ่มวิจัยโปรตีนนี้ยังได้จัดการประชุมทางวิชาการและการสัมมนาต่างๆหลายครั้งที่สำคัญคือการจัดการประชุมเครือข่ายการวิจัยโปรตีน (Protein Research Network Symposium) เป็นเวลา 2 วัน ซึ่งมีนักวิจัยเข้าร่วมการประชุมกว่า 200 คนโดยผู้เข้าร่วมประชุมมาจากมหาวิทยาลัยและสถาบันการศึกษาต่างๆทั่วประเทศไทยรวมทั้งสิ้น 23 แห่ง

กลุ่มการวิจัยนี้ได้รับการยอมรับจากสังคมวิชาการของประเทศไทยในระดับสูงโดยมีนักวิจัยในกลุ่มวิจัยได้รับรางวัลต่างๆ หลายรางวัล ได้แก่ รางวัลนักวิทยาศาสตร์ดีเด่นแห่งชาติ และรางวัลนักวิทยาศาสตร์รุ่นใหม่ จากมูลนิธิส่งเสริมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย รางวัลนักวิจัยดีเด่นแห่งชาติ และรางวัลผลงานวิทยานิพนธ์ดีเด่น สาขาวิทยาศาสตร์เคมีและเภสัช จากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ รางวัล UNESCO-L'Oreal Women in Science Fellowship รางวัลอาจารย์ดีเด่นจากสภาคณาจารย์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล และรางวัลอาจารย์ตัวอย่างจากสภาคณาจารย์ มหาวิทยาลัยมหิดล ซึ่งรางวัลต่างๆ ที่นักวิจัยในกลุ่มได้รับสะท้อนให้เห็นถึงคุณภาพงานวิจัยของนักวิจัยในทุนเมธีวิจัยอาวุโส

KEYWORDS: โปรตีน / เอนไซม์ / โครงสร้างสามมิติของโปรตีน / จลนศาสตร์ของเอนไซม์ / โรคพันธุกรรมและโรคมะเร็ง