โครงการ

การเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์

ชื่อโครงการ การคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลระหว่างโปรติเอสเอ็นเอส 5 ของเชื้อไวรัสไข้เลือดออกกับสารยับยั้ง

Molecular docking calculations between dengue NS5 protease and its inhibitors.

ชื่อนิสิต นายลิปปกร โยทาจันทร์

ภาควิชา เคมี

ปีการศึกษา 2558

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลระหว่างโปรติเอสเอ็นเอส 5 ของเชื้อไวรัสไข้เลือดออกกับสารยับยั้ง

Molecular docking calculations between dengue NS5 protease and its inhibitors.

โดย

นายลิปปกร   โยทาจันทร์

รายงานนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2558

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เรื่อง การคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลระหว่างโปรติเอสเอ็นเอส 5 ของเชื้อไวรัสไข้เลือดออกกับสารยับยั้ง

โดย นายลิปปกร โยทาจันทร์

ได้รับการอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา

ตามหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คระกรรมการสอบโครงการ

.... ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ มล. ศิริพัสตร์ ไชยันต์)

.... อาจารย์ที่ปรึกษา

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สมศักดิ์ เพียรวณิช)

.... กรรมการ

(อาจารย์ ดร. เจริญขวัญ ไกรยา)

รายงานนี้ได้รับความเห็นชอบและอนุมัติโดยหัวหน้าภาควิชาเคมี

....

(รองศาสตราจารย์ ดร. วุฒิชัย พาราสุข)

หัวหน้าภาควิชาเคมี

วันที่......เดือน........................พ.ศ..........

คุณภาพของการเขียนรายงานเล่มนี้อยู่ในระดับ ☐ ดีมาก ☑ ดี ☐ พอใช้

ชื่อโครงการ การคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลระหว่างโปรติเอสเอ็นเอส 5 ของเชื้อไวรัสไข้เลือดออกกับสารยับยั้ง

ชื่อนิสิตในโครงการ นายลิปปกร โยทาจันทร์เลขประจำตัว 5333144923

ชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สมศักดิ์ เพียรวณิช

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2558

บทคัดย่อ

โปรติเอสเอ็นเอส5 เป็นเอนไซม์ที่จำเป็นต่อการแพร่พันธุ์ของของเชื้อไวรัสเดงกีซึ่งก่อให้เกิดโรคไข้เลือดออก เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มียารักษาโรคไข้เลือดออก การวิจัยเพื่อหาสารยับยั้งการทำงานของเอนไซม์นี้จึงเป็นเป้าหมายที่น่าสนใจ ในงานวิจัยนี้ได้ทำการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลระหว่างส่วนอาร์ดีอาร์พีในโปรติเอสเอ็นเอส5 กับสารยับยั้งจำนวน 53 สาร ซึ่งแบ่งตามโครงสร้างออกได้เป็น 5 กลุ่ม โดยใช้โปรแกรม AutoDockVinaผลการคำนวณพบว่า สารที่อยู่ภายในกลุ่มโครงสร้างเดียวกันมีตำแหน่งการเข้าจับที่ใกล้เคียงกัน แต่มีรูปแบบการเกิดพันธะไฮโดรเจนที่แตกต่างกันบ้างเล็กน้อย โดยสารส่วนใหญ่จะเกิดอันตรกิริยากับกรดอะมิโน TYR606 แสดงว่ากรดอะมิโนลำดับนี้มีความสำคัญต่อการเข้าจับของสารยับยั้ง และเมื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างค่าพลังงานการเข้าจับกับค่าฤทธิ์ทางชีวภาพในสารแต่ละกลุ่มโครงสร้าง ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว นั่นคือ รูปแบบการเข้าจับไม่ได้เป็นตัวกำหนดค่าฤทธิ์ทางชีวภาพ แต่อาจจะมีปัจจัยอื่น ๆ ที่สำคัญกว่า

คำสำคัญ:โปรติเอสเอ็นเอส5, เดงกีไวรัส, อาร์ดีอาร์พี, การคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล

Title Molecular docking calculations between dengue NS5 protease and its inhibitors.

Student names Mr. LippakornYotachan Student ID 5333144923

Advisor Assistant Professor Dr. SomsakPianwanit

Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Academic Year2015

Abstract

Protease NS5is an essential enzyme for reproduction of Dengue virus, which is a cause ofDengue Hemorrhagic fever. Because no drug against the dengue virus is currently available, research to seek for inhibitor of this enzyme is an interesting target. In this study, molecular docking calculations between RdRp of protease NS5 and 53 inhibitors, which were divided into 5 groups according to their structures, were carried out using the AutoDockVina program. Results show that compounds within the same structural group exhibit similar binding positions. However, their pattern for hydrogen bonding are slightly different. Most compounds interact with TYR606 indicating that this amino acid residue is important for the binding of inhibitors. Considering relationship between binding affinity and biological activity for compounds in each structural group, no such relationship was found. This is because the biological activity is not a direct consequence of the binding but probably there are some other important parameters.

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Keywords : NS5protease, Dengue virus, RdRp, molecular docking calculation

กิตติกรรมประกาศ

รายงานจะสำเร็จไปได้ด้วยดี ทั้งนี้ด้วยความช่วยเหลือและความกรุณาเป็นอย่างสูงจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สมศักดิ์ เพียรวณิช ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาโครงการ ที่ได้ให้ความรู้ใหม่ ๆ ในด้านของการสร้างแบบจำลองโมเลกุลทางคอมพิวเตอร์ และได้ให้คำแนะนำที่มีประโยชน์อย่างยิ่งตลอดการดำเนินโครงการ ตลอดจนให้คำปรึกษาพร้อมข้อมูลต่าง ๆ ในการศึกษาโครงการนี้ พร้อมกันนี้ ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ มล. ศิริพัสตร์ ไชยันต์ และ อาจารย์ ดร. เจริญขวัญ ไกรยา ที่ได้กรุณาเสียสละเวลามาเป็นกรรมการสอบในครั้งนี้

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หัวข้อ	หน้า
บทคัดย่อ	ค
Abstract	ง
กิตติกรรมประกาศ	จ
สารบัญ	ฉ
สารบัญตาราง	ช
สารบัญรูปภาพ	ซ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ฌ
บทที่ 1 บทนำ	1
บทที่ 2 วิธีการทดลอง	6
บทที่ 3 ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง	13
บทที่ 4 สรุปผลการทดลอง	26
เอกสารอ้างอิง	27
ภาคผนวก	29
ประวัติผู้วิจัย	44

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า

ตารางที่ 2.1 แสดงโครงสร้าง 2 มิติของสารกลุ่มที่ 1 กำหนดหมายเลข 1-13 7

ตารางที่ 2.2แสดงโครงสร้าง 2 มิติของสารกลุ่มที่ 2 กำหนดหมายเลข14-21 8

ตารางที่ 2.3แสดงโครงสร้าง 2 มิติของสารกลุ่มที่ 2 กำหนดหมายเลข 22-33 9

ตารางที่ 2.4แสดงโครงสร้าง 2 มิติของสารกลุ่มที่ 2 กำหนดหมายเลข 34-44 10

ตารางที่ 2.5แสดงโครงสร้าง 2 มิติของสารกลุ่มที่ 2 กำหนดหมายเลข 46-50 10

ตารางที่ 3.1 แสดงสีประจำสารยั้งยั้งแต่ละหมายเลขในภาพที่ 3.1-3.5 13

ตารางที่ 3.2 แสดงค่า Binding Affinity และพันธะไฮโดรเจนพร้อมระยะห่างที่เกิดขึ้นระหว่าง ตัวรับกับสารยับยั้งในกลุ่มที่ 1 14

ตารางที่ 3.3 แสดงค่า Binding Affinity และพันธะไฮโดรเจนพร้อมระยะห่างที่เกิดขึ้นระหว่าง ตัวรับกับสารยับยั้งในกลุ่มที่ 2 15

ตารางที่ 3.4 แสดงค่า Binding Affinity และพันธะไฮโดรเจนพร้อมระยะห่างที่เกิดขึ้นระหว่าง ตัวรับกับสารยับยั้งในกลุ่มที่ 3 17

ตารางที่ 3.5 แสดงค่า Binding Affinity และพันธะไฮโดรเจนพร้อมระยะห่างที่เกิดขึ้นระหว่าง ตัวรับกับสารยับยั้งในกลุ่มที่ 4 19

ตารางที่ 3.6 แสดงค่า Binding Affinity และพันธะไฮโดรเจนพร้อมระยะห่างที่เกิดขึ้นระหว่าง ตัวรับกับสารยับยั้งในกลุ่มที่ 5 21

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญรูปภาพ

รูปภาพ **หน้า**

รูปที่ 1.1 การระบาดของเชื้อไวรัสเดงกีในรอบ 3 เดือนที่ผ่านมา 1

รูปที่ 1.2 (A) โครงสร้าง NS5 ของเชื้อไวรัสเดงกี และ (B) หนึ่งในโครงสร้างของสารยับยั้ง NS5 RdRp2

รูปที่ 1.3 แสดงบริเวณที่สารยับยั้งเดิม (VWS) ทำการเข้าจับ 5

VWS1003 แสดงด้วยสีน้ำเงิน และ VWS1004 แสดงด้วยสีชมพู

รูปที่ 2.1 (A) โครงสร้างจากธนาคารโปรตีน(ซ้าย) 2.1(B) โครงสร้างที่พร้อมทำการทดลอง(ขวา) 6

รูปที่ 2.2 แสดงโครงสร้างสองมิติของสารหมายเลข 47-49 และ 52-54 จาก 11

http://www.chemspider.com

รูปที่ 3.1 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งกลุ่มที่ 1 (หมายเลข 1-13) กับตัวรับ 3VWS 15

รูปที่ 3.2 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งกลุ่มที่ 2 (หมายเลข 14-21) กับตัวรับ 3VWS 16

รูปที่ 3.3 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งกลุ่มที่ 3 (หมายเลข 22-33) กับตัวรับ 3VWS 18

รูปที่ 3.4 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งกลุ่มที่ 4 (หมายเลข 34-44) กับตัวรับ 3VWS 20

รูปที่ 3.5 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งกลุ่มที่ 5 (หมายเลข 46-54) กับตัวรับ 3VWS 22

รูปที่ 3.6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า IC_{50}กับค่า Binding Affinity ของ Inhibitors ทั้งหมด 23

รูปที่ 3.6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า IC_{50}กับค่า Binding Affinity ของ Inhibitors กลุ่มที่ 1 24

รูปที่ 3.6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า IC_{50}กับค่า Binding Affinity ของ Inhibitors กลุ่มที่ 2 24

รูปที่ 3.6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า IC_{50}กับค่า Binding Affinity ของ Inhibitors กลุ่มที่ 3 24

รูปที่ 3.6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า IC_{50}กับค่า Binding Affinity ของ Inhibitors กลุ่มที่ 4 24

รูปที่ 3.6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า IC_{50}กับค่า Binding Affinity ของ Inhibitors กลุ่มที่ 5 24

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

BA	=	Binding Affinity
DENV	=	Dengue Virus
IC_{50}	=	50% Inhibitory Concentration
Mtase	=	Methyltransferase
NS5	=	nonstructural protein 5
RdRp	=	RNA-dependent RNA polymerase

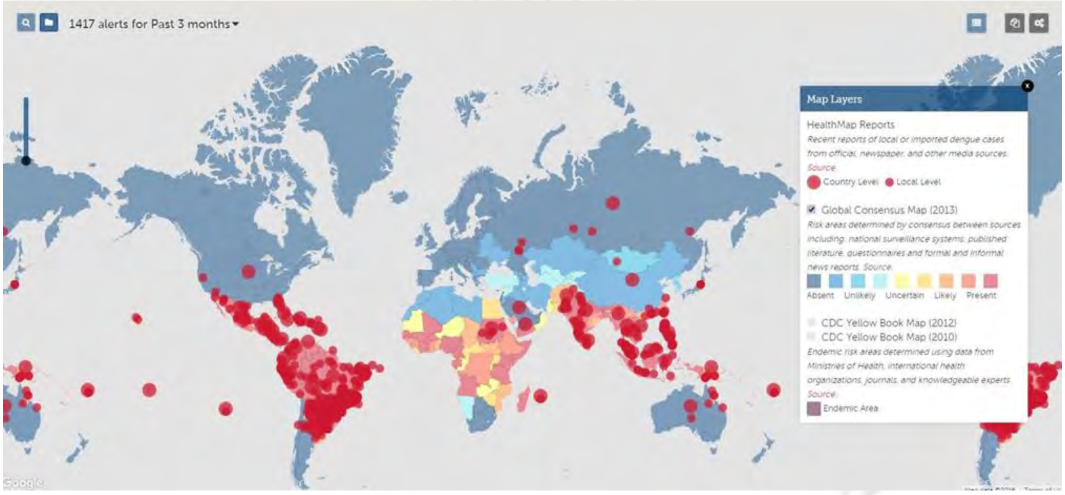
ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคไข้เลือดออกถือเป็นโรคระบาดที่สำคัญในประเทศไทย โดยพบการระบาดครั้งแรกในปี พ.ศ. 2501 [1] โดยมีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัสเดงกีที่มียุงลายเป็นพาหะนำโรค ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (80-90%) จะไม่แสดงอาการ ผู้มีอาการจะมีไข้สูง ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ ปวดกระดูก และมีผื่นที่ผิวหนังได้ ซึ่งอาการสำคัญแบ่งออกได้เป็น 3 ระยะ คือ ระยะไข้ ผู้ป่วยจะมีไข้สูง เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง อาจมีผื่นหรือจุดเลือดออกตามลำตัว แขน ขา ระยะนี้จะเป็นอยู่ประมาณ 2-7 วัน ระยะที่ 2 คือระยะช็อค ไข้จะเริ่มลดลง ผู้ป่วยจะซึมเหงื่อออก มือเท้าเย็น ชีพจรเต้นเบาแต่เร็ว ปวดท้อง อาจมีเลือดกำเดาไหล อาเจียนเป็นเลือด อุจจาระมีสีดำจะมีความดันโลหิตต่ำ ในรายที่รุนแรงและไม่ได้รับการรักษา ผู้ป่วยจะเกิดการช็อค และมีโอกาสเสียชีวิตได้สูง ระยะนี้จะใช้เวลาประมาณ 1-2 วัน ระยะสุดท้ายคือระยะพักฟื้น อาการต่าง ๆ จะเริ่มดีขึ้น ผู้ป่วยบางรายจะมีผื่นแดงและมีจุดเลือดออกเล็ก ๆ ตามลำตัว [2] ในปัจจุบันยังไม่มียารักษาโรคไข้เลือดออก แต่จะใช้วิธีรักษาตามอาการ ดังนั้นนักวิจัยจึงยังคงมุ่งมั่นค้นคว้าวิจัยเพื่อพัฒนาหายารักษาโรคไข้เลือดออกอยู่ตลอดเวลา



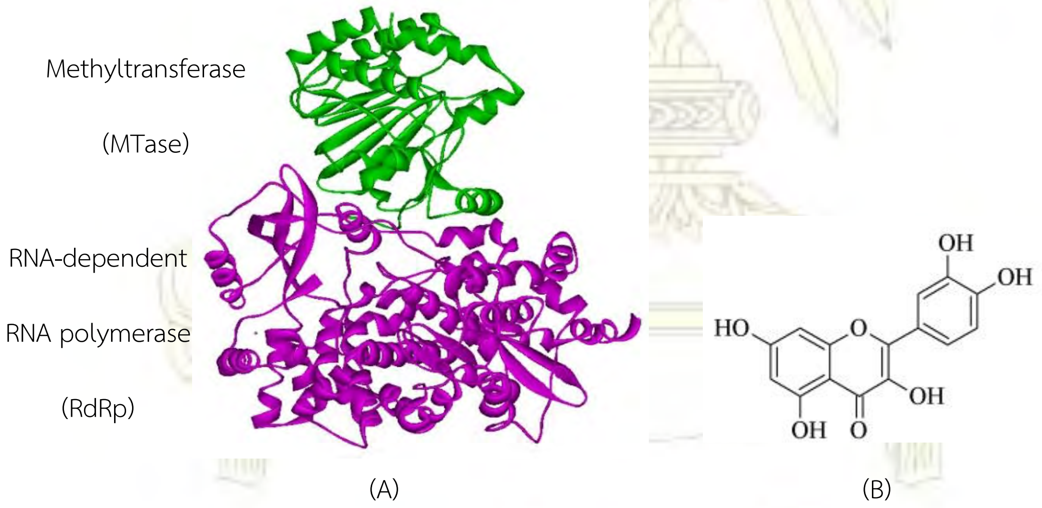
รูปที่ 1.1 การระบาดของเชื้อไวรัสเดงกีในรอบ 3 เดือนที่ผ่านมา [3]

นอกจากนี้ เรายังพบอีกด้วยว่า ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา การระบาดของเชื้อเดงกีส่วนใหญ่พบตามแนวเส้นศูนย์สูตรหรือในเขตร้อน โดยเฉพาะในแถบละตินอเมริกาหรืออเมริกาใต้ เอเชียใต้ และเอเชียตะวันออก

เฉียงใต้หรืออาเซียนเราด้วย ดังนั้นประเทศไทยเราเองก็เป็นจุดเสี่ยงต่อการระบาดของโรคเช่นกัน ดังพบจำนวนผู้ติดเชื้อในปี พ.ศ. 2558 กว่าแสนราย และเสียชีวิตไปกว่า 100 คน

1.2 ไวรัสเดงกี

ไวรัสเดงกีเป็นไวรัสชนิด single stranded RNA อยู่ใน Family Flaviviridaeมีทั้งหมด 4 serotypes คือ DENV1, DENV2, DENV3 และ DENV4 โดย serotypes ที่ก่อให้เกิดอาการรุนแรงคือ DENV2 และ DENV3 ในวงจรชีวิตของไวรัสจะต้องอาศัยเอนไซม์จำนวนหลายตัวเพื่อช่วยในกระบวนการแพร่พันธุ์ นักวิจัยจึงมุ่งเน้นไปที่การหาสารที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์เหล่านี้ เอนไซม์ non-structural protein 5 (NS5) เป็นหนึ่งในเอนไซม์เป้าหมายที่มีผู้ศึกษาวิจัยกันจำนวนมาก โดยโครงสร้างของ NS5 ประกอบไปด้วยโดเมน 2 ส่วนคือ Methyltransferase (MTase) และ RNA-dependent RNA polymerase (RdRp)[4] (รูปที่ 1.1) ซึ่งงานวิจัยส่วนใหญ่จะศึกษาในส่วนของ MTaseในขณะที่งานวิจัยเกี่ยวกับ RdRpมีค่อนข้างน้อย [5] และยังไม่มีงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับการเข้าจับระหว่าง RdRpกับสารยับยั้ง ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาหารูปแบบการเข้าจับและอันตรกิริยาระหว่าง RdRpกับสารยับยั้ง



รูปที่ 1.2 (A) โครงสร้าง NS5 ของเชื้อไวรัสเดงกี และ (B) หนึ่งในโครงสร้างของสารยับยั้ง NS5 RdRp

ในการหาโครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์กับสารยับยั้งด้วยวิธีการทดลอง จะทำได้ค่อนข้างยาก มีข้อจำกัดหลายประการ ทำให้มีข้อมูลจำนวนน้อย ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงจะใช้เทคนิคการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล (molecular dockingcalculation) มาช่วยในการทำนายโครงสร้างการเข้าจับระหว่าง RdRpกับสารยับยั้งที่มีผู้สังเคราะห์ไว้แล้ว โดยใช้โปรแกรมAutoDockVina จากนั้นทำการวิเคราะห์อันตรกิริยาระหว่างกัน เพื่อให้ข้อมูลที่จะเป็นประโยชน์ต่อการพัฒนาปรับปรุงสารยับยั้งให้มีฤทธิ์สูงขึ้นในอนาคต

1.2 วัตถุประสงค์และขอบเขตของการวิจัย

ทำนายโครงสร้างการเข้าจับและหาอันตรกิริยาระหว่างRdRpของเอนไซม์ NS5 ของเชื้อไวรัสเดงกี กับสารยับยั้ง

1.3 ทฤษฎีการเข้าจับเชิงโมเลกุล

การคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล เป็นวิธีหนึ่งของเคมีคำนวณ หรือ เคมีเชิงคอมพิวเตอร์ (computational chemistry) เป็นวิชาเคมีแขนงหนึ่งที่มีการใช้คอมพิวเตอร์ในการศึกษาทางทฤษฎี ซึ่งเป็นการคำนวณโครงสร้างและสมบัติต่างๆ ของโมเลกุลโดยอาศัยหลักการที่ว่าสมบัติที่คำนวณได้นี้ขึ้นกับโครงสร้าง 3 มิติของโมเลกุล การศึกษานี้เรียกอีกอย่างหนึ่งว่า แบบจำลองเชิงโมเลกุล (molecular modeling) ผลการคำนวณที่ได้จากการศึกษาทางเคมีเชิงคอมพิวเตอร์นี้ จะใช้ในการอธิบายผลการทดลองในห้องปฏิบัติการซึ่งเป็นการอธิบายในระดับโมเลกุล รวมถึงการทำนายผลการทดลองที่ไม่สามารถทำได้หรือทำได้ยากในห้องปฏิบัติการ นอกจากนี้ผลการคำนวณทางทฤษฎียังใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานที่ช่วยลดขอบเขตการทดลองในห้องปฏิบัติการ เช่น การสกัดยาจากสมุนไพรอาจจะได้โมเลกุลของสารที่คาดว่าจะเป็นตัวยาจำนวนหลายชนิด หากต้องนำสารทุกชนิดที่สกัดได้ไปทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพว่าสามารถรักษาโรคได้หรือไม่นั้น จะต้องใช้ระยะเวลาและต้นทุนในการทดสอบสูงมาก ดังนั้นหากนำเทคนิคทางเคมีเชิงคอมพิวเตอร์เข้ามาช่วยในการคัดสรรเฉพาะสารที่คาดว่าจะเป็นตัวยาจริงๆ จะสามารถลดจำนวนสารให้เหลือไม่กี่ชนิดที่จะนำไปทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพต่อไปได้ [6]

สำหรับโมเลกุลาร์ด็อกกิง (Molecular Docking) เองเป็นเทคโนโลยีใหม่ในการออกแบบเชิงโมเลกุลโดยอาศัยความสามารถทางคอมพิวเตอร์กราฟฟิกส์แบบ 3 มิติที่มีสมรรถนะสูง มักใช้สำหรับระบบที่มีลักษณะเป็น Host and Receptor เช่น ยา หรือ เอนไซม์ [ในงานวิจัยนี้จะใช้คำว่า Inhibitor กับ Receptor (Enzyme) หรือสารยังยั้งกับสารตัวรับ แทน] ซึ่งผู้ออกแบบจะนำโมเลกุลของสารยับยั้งมาลองสวมเข้ากับโมเลกุลเป้าหมาย โดยสามารถขยับ ถอยเข้าถอยออก เปลี่ยนทิศทาง เพื่อหาตำแหน่งที่เหมาะสมในการจับตัวกันของโมเลกุลทั้งสอง และรูปร่างโมเลกุลที่เหมาะสมที่สุด โดยมุ่งเน้นไปที่พันธะไฮโดรเจนเนื่องจากเป็นพันธะที่เกิดง่ายและพบมากที่สุด เทคนิคนี้ผู้ออกแบบต้องการการแสดงผลกราฟฟิกส์ที่ตอบสนองแบบ real-time รวมไปถึงเทคโนโลยี virtual reality ที่ทำให้สามารถเห็นมุมมองต่างๆ ที่เหมือนเห็นจริง โมเลกุลาร์ด็อกกิงนี้เองจึงเป็นวิธีที่นิยมทำในการพัฒนายารักษาโรค [7] ที่ยังไม่มียาที่รักษาให้หายขาดหรือประสิทธิภาพในการรักษายังไม่ดีเพียงพอ

ปัจจุบัน เทคนิคโมเลกุลาร์ด็อกกิ้ง มีโปรแกรมจำนวนมาก ได้แก่ AutoDock, AutoDockVina, Affinity, DOCK, DIVALI, DARWIN, eHiTS, FLOG,FlexX, FTDOCK,GOLD, Glide Hammerhead, ICM, LibDock, QXP, SANDOCK และ SLIDE เป็นต้น แต่ละโปรแกรมจะใช้อัลกอริทึมที่แตกต่างกัน ความเร็วและความถูกต้องของการวางตัวของสารที่ได้ก็จะแตกต่างกัน ดังนั้น ผู้ใช้ต้องเลือกโปรแกรมให้เหมาะสมกับโครงสร้างสารและชนิดของโมเลกุลเป้าหมายที่ต้องการศึกษาด้วย [8] ในส่วนงานวิจัยนี้เองได้เลือกใช้โปรแกรม AutodockVinaในการทดทอง โดยส่วนสำคัญในการแสดงค่าการคำนวณ คือ Binding Energy ซึ่งเป็นพลังงานในการจับหรือสร้างพันธะ โดยค่า Binding Energy นั้น ยิ่งมีค่าน้อยยิ่งดี แสดงถึงประสิทธิภาพและความเหมาะสมในการพัฒนาเป็นตัวยาเพื่อใช้ในการศึกษาต่อไป รวมถึงใช้โปรแกรม DS view pro 6.0 เข้ามาช่วยในการวิจัยครั้งนี้ด้วย

1.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

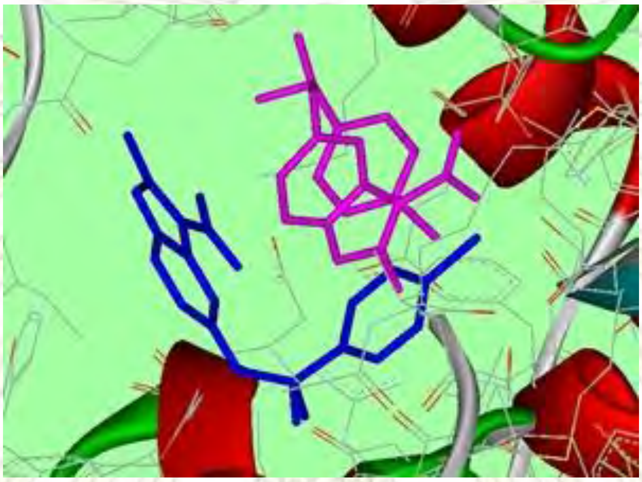
จากการค้นคว้างานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับ RdRpพบว่ามีจำนวนไม่มากเมื่อเทียบกับ Mtaseพบงานวิจัยจำนวน 3 งานวิจัยที่มีระบุโครงสร้างของสารยับยั้งพร้อมกับค่าฤทธิ์ (IC_{50}) เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งค่า IC_{50} มาจากคำว่า 50% Inhibitory Concentration หมายถึงความเข้มของสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง (antagonist) ได้ 50% ไว้

โดยงานวิจัยนี้ได้เลือกนำงานวิจัยของ Zheng Yin และคณะ [9] ที่ได้ทำการสังเคราะห์ N-Sulfonylanthranilic Acid Derivatives เพื่อศึกษาการเข้าจับเชิงโมเลกุลของ N-Sulfonylanthranilic Acid และอนุพันธุ์มาใช้ และงานวิจัยชิ้นนี้เองแสดงให้เห็นเพียงแค่บริเวณ Binding Site และฤทธิ์ทางชีวภาพ ยังไม่ได้มีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับ ตำแหน่ง รูปแบบ และวีธีการเข้าจับ

อีกหนึ่งงานวิจัยของ Paul Coulerieและคณะ [10] ที่ได้ศึกษาเกี่ยวกับ BiflavonoidsและFlavonoid monomers ซึ่งเป็นสารยับยั้งที่มีความน่าสนใจเช่นกัน โดย Biflavonoidsจะสกัดจากพืชสกุล Dacrydiumbalansaeเพื่อมาสังเคราะห์อนุพันธุ์ต่างๆ อย่างไรก็ดี งานวิจัยชิ้นนี้ได้เน้นศึกษาเพียงแค่ฤทธิ์ทางชีวภาพอีกเช่นกัน

และงานวิจัยชิ้นสุดท้ายเป็นของ Paul Coulerieและคณะเช่นเดียวกัน [11] โดยสกัดสารยับยั้งมาจากใบของพืชCarpolepislaurifoliaเน้นการนำเสนอสารยับยั้งชนิดใหม่ที่เพิ่งสกัดได้จากพืชดังกล่าว ทั้งยังแสดงค่าของฤทธิ์ทางชีวิภาพด้วย อีกทั้งสารส่วนใหญ่จะมีโมเลกุลของน้ำตาลเป็นส่วนประกอบ จึงนับว่าน่าสนใจและนำไปคำนวรการเข้าจับเชิงโมเลกุลของสารกลุ่มนี้เช่นกัน

สำหรับงานวิจัยนี้ ได้สืบค้นโครงสร้างสามมิติของตัวรับ RdRpจากธนาคารข้อมูลโปรตีน (Protein Data Bank) ที่ http://www.pdb.org จะพบโครงสร้างเอกซเรย์ของ RdRpอยู่เพียง 2 รายการ โดยได้ทำการเลือกดาวน์โหลดโปรตีน รหัส 3VWS [12] ซึ่งโปรตีนโครงสร้างนี้จะมีสารยับยั้งติดมาด้วย 2 ตัว คือ VWS1003 และ VWS1004 ดังภาพที่ 1.3



รูปที่ 1.3 แสดงบริเวณที่สารยับยั้งเดิมทำการเข้าจับ
VWS1003 แสดงด้วยสีน้ำเงิน และ VWS1004 แสดงด้วยสีชมพู

จากรูปที่ 1.3 จะพบว่าสาร VWS1003 และ VWS1004 จับกับสารตัวรับที่บริเวณต่างกันแสดงถึง Binding site ของสารตัวรับนี้มีอย่างน้อย 2 บริเวณ โดยสารหมายเลข VWS1003 มีกรดอะมิโนข้างเคียงที่ 6 อังสตรอมคือ PHE398,LYS401,ASN405,VAL411,PHE412,THR413,PHE485,SER600,VAL603 และ TRP795 ส่วน VWS1004 มีกรดอะมิโนข้างเคียงที่ 6 อังสตรอม คือ ASN492, PHE412, ARG481,VAL603,THR605,TYR606 และ SER796

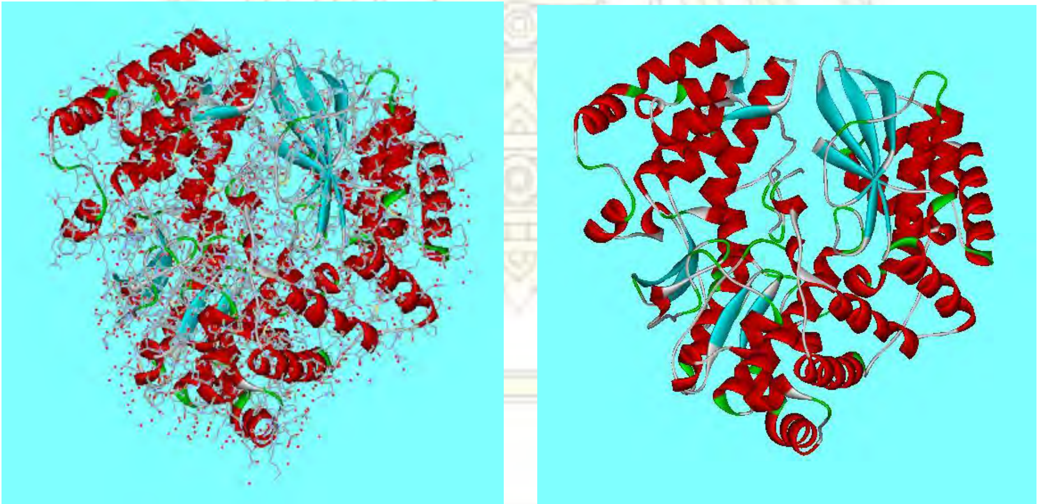
ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

วิธีการทดลอง

2.1 การจัดเตรียมโครงสร้างของตัวรับ

2.1.1 ทำการสืบค้นโครงสร้างสามมิติของตัวรับ RdRpจากธนาคารข้อมูลโปรตีน (Protein Data Bank) ที่ http://www.pdb.orgจะพบโครงสร้างเอกซเรย์ของ RdRpอยู่เพียง 2 รายการ โดยได้ทำการเลือกดาวน์โหลดโปรตีน รหัส 3VWS [11] ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโนทั้งสิ้น 635 residues ซึ่งโปรตีนโครงสร้างนี้จะมีสารยับยั้งติดมาด้วยดังดังกล่าวไว้ในบทที่ 1 ซึ่งจะทำให้ง่ายต่อการกำหนดบริเวณเข้าจับว่าอยู่ในบริเวณกรดอะมิโนลำดับใด โดยโครงสร้างที่ได้มาจะมีอะตอมหรือโมเลกุลอื่น ๆ ติดมาด้วย ดังรูปที่ 2.1 (A) จากนั้นใช้โปรแกรม Discovery Studio เพื่อทำการลบส่วนของโมเลกุลที่ไม่ต้องการออก เช่น น้ำ สารที่ช่วยในการตกผลึก ลิแกนด์ที่ติดมากับโครงสร้าง จะได้โครงสร้างใหม่ที่พร้อมใช้ในการทดลอง ดังรูปที่ 2.1 (B)



รูปที่ 2.1 (A) โครงสร้างเดิมจากธนาคารข้อมูลโปรตีน และ (B) โครงสร้างที่พร้อมทำการทดลอง

จากรูปที่ 2.1 (A) เราจะพบบริเวณที่ทำการเข้าจับ (Binding site) ระหว่าง สารยับยั้งเดิมกับตัวรับที่ได้จากธนาคารโปรตีน โดยสีน้ำเงินนั้นหมายถึงสารยับยั้ง VWS1003 และสีชมพูคือ VWS1004 การทราบจุดที่เกิดการเข้าจับทำให้เราสามารถกำหนดกล่องครอบคลุม เพื่อทำการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลเฉพาะบริเวณที่ต้องการ

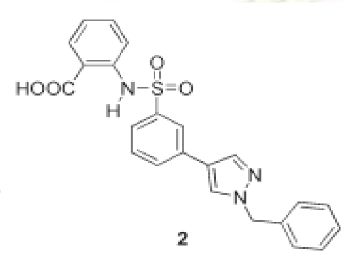
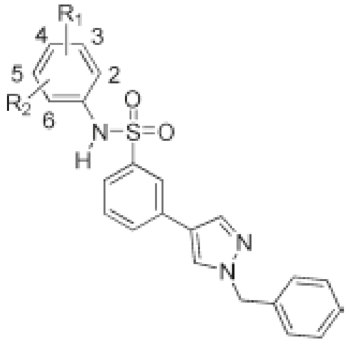
2.1.2 ทำการเติมอะตอมไฮโดรเจนและคำนวณประจุอะตอมด้วยโปรแกรม ADT (AutoDock Tools)

2.2 การจัดเตรียมโครงสร้างสามมิติของสารยับยั้ง

2.2.1 จากการสืบค้นข้อมูลเกี่ยวกับ RdRpในงานวิจัยต่าง ๆ พบว่ามีงานวิจัย 3 ชิ้นที่ได้สังเคราะห์หรือสกัดสารยับยั้งและทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของสารกับ RdRp จึงได้รวบรวมสารยับยั้งทั้งหมดมาได้จำนวน 54 โครงสร้าง (ซ้ำกัน 1 โครงสร้าง) และสามารถแบ่งออกได้เป็น 5 กลุ่ม ตามลักษณะโครงสร้างของสารดังนี้

โครงสร้างของสารกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 นำมาจากงานวิจัยของคุณ Zheng Yin และคณะ [9] ดังนี้

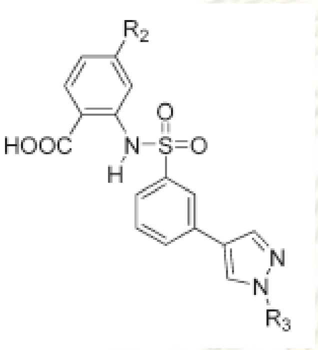
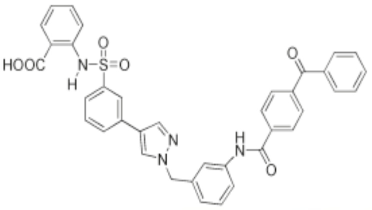
<u>ตารางที่ 2.1</u>โครงสร้าง 2 มิติของสารยับยั้งกลุ่มที่ 1

โครงสร้าง	หมายเลขสาร	R_1	R_2
 2	1	-	-
	2	H	H
	3	2-COOMe	H
	4	2-$COONH_2$	H
	5	3-COOH	H
	6	4-COOH	H
	7	2-COOH	6-Cl
	8	2-COOH	5-Cl
	9	2-COOH	4-Cl
	10	2-COOH	3-Cl
	11	2-COOH	5-F
	12	2-COOH	5-methoxy
	13	2-COOH	4,5-methoxy

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตามที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น สารยับยั้งในกลุ่มที่ 2 เอง ก็ได้นำมาจากงานวิจัยของคุณ Zheng Yin และคณะเช่นกัน เพียงแต่สารในกลุ่มนี้มีตำแหน่งของหมู่แทนที่ที่ต่างออกไปจากกลุ่มที่ 1 จึงได้ทำการศึกษาแยกออกจากกลุ่มที่ 1 รวมถึงสารหมายเลข 21 ที่อยู่ในงานวิจัยชิ้นเดียวกันก็นำมาไว้ในกลุ่มนี้ด้วย

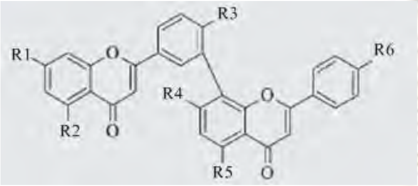
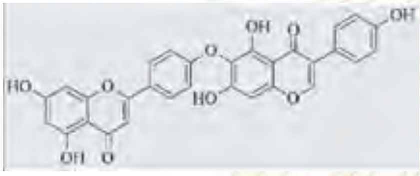
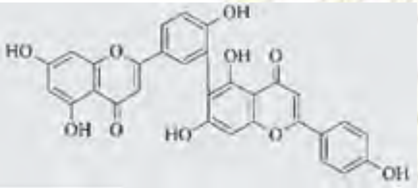
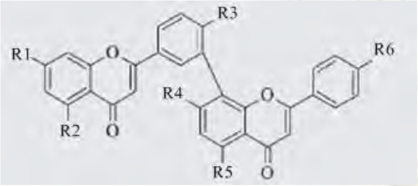
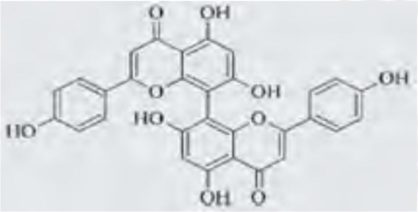
<u>ตารางที่ 2.2</u>โครงสร้าง 2 มิติของสารยับยั้งกลุ่มที่ 2

โครงสร้าง	**หมายเลขสาร**	R_2	R_3
	14	H	H
	15	H	Me
	16	H	isobutyl
	17	H	isopentyl
	18	H	ethylmorpholine
	19	H	methyl-2-naphthalene
	20	F	methyl-2-naphthalene
	21	-	-

ส่วนสารยับยั้งในกลุ่มที่ 3 (หมายเลข 22-33) และกลุ่มที่ 4 (หมายเลข 34-44) นำมาจากงานวิจัยของคุณ Paul Coulerieและคณะ[10] ในส่วนของสารในกลุ่มที่ 4 นั้นมีขนาดเล็กกว่าในกลุ่มที่ 3 อีกทั้งยังมีโครงสร้างโมเลกุลที่คล้าย ๆ กันในกลุ่ม จึงได้แยกสารยับยั้งกลุ่มที่ 4 ออกจากสารยับยั้งกลุ่มที่ 3 และสารยับยั้งในกลุ่มที่ 5 (หมายเลข 46-54) นำมาจากอีกงานวิจัยของคุณPaul Coulerieและคณะอีกเช่นกัน [11] จึงได้สารอีก 3 กลุ่มดังตารางที่ 2.3,2.4 และ 2.5

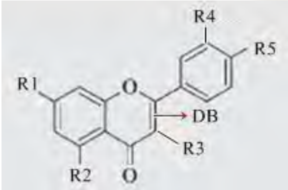
ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

<u>ตารางที่ 2.3</u>โครงสร้าง 2 มิติของสารกลุ่มที่ 3

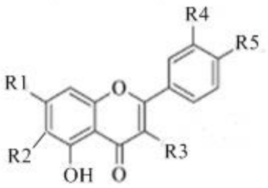
โครงสร้าง	หมายเลขสาร	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6
	22	OH	OH	OH	OH	OH	OH
	23	OH	OH	OH	OH	OH	OMe
	24	OH	OH	OMe	OH	OH	OMe
	25	-	-	-	-	-	-
	26	-	-	-	-	-	-
	27	OMe	OH	OH	OH	OH	OH
	28	OH	OH	OMe	OH	OH	OH
	29	OH	OH	OH	OMe	OH	OH
	30	OMe	OH	OMe	OH	OH	OH
	31	OMe	OH	OMe	OH	OH	OMe
	32	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe
	33	-	-	-	-	-	-

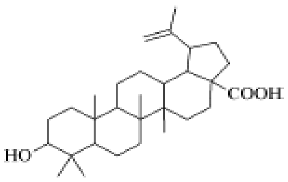
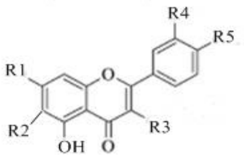
สารยับยั้งกลุ่มที่ 4 มีโครางสร้างที่เล็กกว่าและแตกต่างกันออกไปจากกลุ่มที่ 3 ดังตาราง

<u>ตารางที่ 2.4</u>โครงสร้าง 2 มิติของสารกลุ่มที่ 4

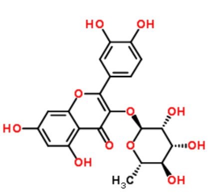
โครงสร้าง	**หมายเลขสาร**	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Double-Bond
	34	OH	OH	H	H	OH	มี
	35	OH	OH	H	H	OMe	มี
	36	OMe	OH	H	H	OH	มี
	37	OMe	OH	H	H	OMe	มี
	38	OMe	OMe	H	H	OMe	มี
	39	OH	OH	H	H	H	ไม่มี
	40	OH	OH	H	H	OH	ไม่มี
	41	OH	OH	OH	H	H	มี
	42	OH	OH	OH	OH	OH	มี
	43	OMe	OH	OH	H	OH	มี
	44	OH	OH	OH	H	OH	มี

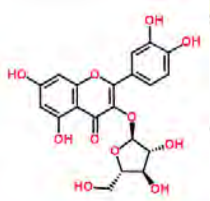
<u>ตารางที่ 2.5</u>โครงสร้าง 2 มิติของสารกลุ่มที่ 5

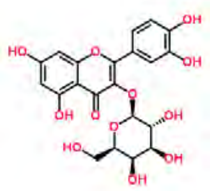
โครงสร้าง	**หมายเลขสาร**	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
	46	OMe	CH_3	H	H	OH
	47 (Avicularin)	OH	H	O-Ara(f)	OH	OH
	48 (Quercitrin)	OH	H	O-Rha	OH	OH
	49 (Hyperoside)	OH	H	O-Gal	OH	OH

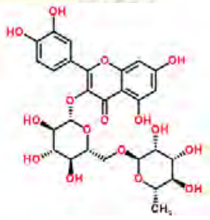
โครงสร้าง	หมายเลขสาร	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
	50	-	-	-	-	-
	51 (Isoquercetin)	OH	H	O-Glc(p)	OH	OH
	52 (Spiraeoside)	OH	H	OH	OH	O-Glc(p)
	53 (Quercetin3,4'di -O-glucoside)	OH	H	O-Glc(p)	OH	O-Glc(p)
	54 (Rutin)	OH	H	O-Glc(p)-Glc(p)	OH	OH

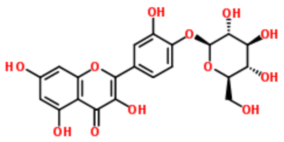
2.2.2 ใช้โปรแกรม HyperChem ซึ่งเป็นโปรแกรมทาง molecular modeling ในการสร้างโครงสร้างสามมิติของสารยับยั้งทั้ง 53 ตัว โดยพิจารณาเรื่องโครงแบบ (configuration) ของสารให้ถูกต้องด้วย จากนั้นทำการคำนวณปรับโครงสร้าง (geometry optimization) โดยเลือกทฤษฎีและวิธีที่เหมาะสมคือ semiempirical AM1 สำหรับสารหมายเลข 47-49 และ 51-54 ซึ่งมีชื่อเฉพาะและมีองค์ประกอบส่วนหนึ่งเป็นน้ำตาล ทำให้มีความยุ่งยากในการสร้างโครงสร้าง จึงได้ทำการดาวน์โหลดโครงสร้างสามมิติจากเว็บไซต์ http://www.chemspider.com และมีโครงสร้างสองมิติ ดังแสดงในรูปที่ 2.2

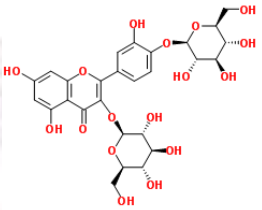

หมายเลข 47

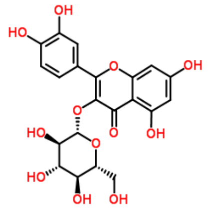

หมายเลข 48


หมายเลข 49


หมายเลข 51


หมายเลข 52


หมายเลข 53


หมายเลข 54

รูปที่ 2.2 โครงสร้างสองมิติของสารหมายเลข 47-49 และ 51-54 จาก http://www.chemspider.com

2.2.3 ทำการคำนวณประจุอะตอมชนิด Gasteigerด้วยโปรแกรม ADT พร้อมทั้งจัดเตรียมข้อมูลเกี่ยวกับพันธะที่หมุนได้ในโมเลกุลเพื่อทำ flexible docking

2.3 การคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล

2.3.1 ทำการกำหนดกล่องครอบคลุมบริเวณของเอนไซม์ที่จะให้โปรแกรมทำการค้นหาตำแหน่งการเข้าจับของสารยับยั้ง โดยในงานนี้ได้ทำการกำหนดกล่องให้ครอบคลุมบริเวณเร่งของ RdRp

2.3.2 พารามิเตอร์อื่น ๆ สำหรับการคำนวณจะใช้ค่าโดยปริยาย (default values) ของโปรแกรม AutoDockVina

2.4 การวิเคราะห์โครงสร้างการเข้าจับ

2.4.1 ทำการหาพันธะไฮโดรเจนระหว่าง RdRpกับสารยับยั้ง และทำการวัดความยาวพันธะไฮโดรเจน

2.4.2 ทำการเปรียบเทียบรูปแบบการเข้าจับของสารยับยั้งแต่ละตัวในกลุ่มเดียวกัน และต่างกลุ่มกัน

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง

ตารางที่ 3.1แสดงสีประจำสารยั้งยั้งแต่ละหมายเลขในภาพที่ 3.2-3.6

(ในผลการทดลองไม่นับรวมหมายเลข 45 เนื่องจากโครงมีสร้างเดียวกันกับหมายเลข 42)

สีที่กำหนด													
กลุ่มที่ 1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
กลุ่มที่ 2		14	15		16	17	18		19	20		21	
กลุ่มที่ 3	22	23	24	25	26	27	28	29		30	31	32	33
กลุ่มที่ 4	34	35	36	37		38	39		40	41	42	43	44
กลุ่มที่ 5	46	47	48	49		50	51		52	53			

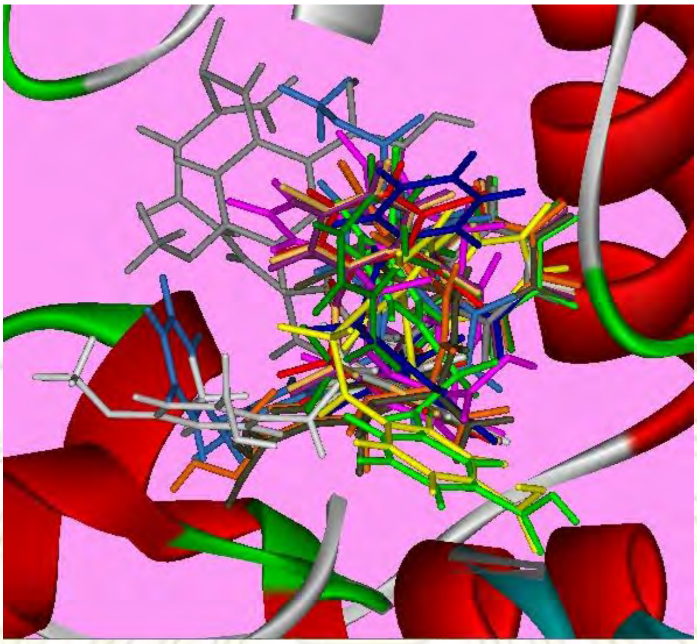
3.1 การเข้าจับระหว่าง RdRpกับสารยับยั้งกลุ่มที่ 1

ตารางที่ 3.2แสดงค่า Binding Affinity และพันธะไฮโดรเจนพร้อมระยะห่างที่เกิดขึ้นระหว่างตัวรับกับสารยับยั้งในกลุ่มที่ 1

Inhibitor	IC_{50} (μM)	Binding Affinity (kcal/mol)	No. of H-bond	H-Bonding		
				Residue No. / Atom type	Atom type of inhibitor	Distance (Å)
1	0.7	-9.0	-	-	-	-
2	>20	-9.0	-	-	-	-
3	>20	-8.8	1	ASN492 / H24	N22	2.230
4	>20	-9.2	1	VAL411 / O	H50	2.342
5	>20	-9.9	-	-	-	-
6	>20	-9.4	-	-	-	-

Inhibitor	IC$_{50}$ (μM)	Binding Affinity (kcal/mol)	No. of H-bond	H-Bonding		
				Residue No. / Atom type	Atom type of inhibitor	Distance (Å)
7	18.02	-9.2	3	THR413 / H14	O47	1.861
				THR413 / H20	O47	2.097
				ASN492 / H24	N19	2.301
8	0.77	-9.1	-	-	-	-
9	2.56	-8.8	3	GLY604 / H8	O46	2.359
				THR605 / H14	O46	2.309
				TYR606 / H25	O9	1.849
10	>20	-9.3	-	-	-	-
11	0.37	-8.2	3	GLY601 / O	H29	2.382
				GLY604 / H8	O44	2.437
				THR605 / H14	O44	2.261
12	0.99	-7.9	2	ASN405 / H24	O9	2.287
				ASN405 / H24	O48	2.300
13	>20	-8.7	2	SER600 / O	H30	2.406
				TYR606 / H25	O47	2.158

สารยับยั้งในกลุ่มที่ 1 จะเข้าจับกับกรดอะมิโนหลายชนิดแตกต่างกันไปที่บริเวณ binding site โดยสารหมายเลข 1 2 5 6 8 และ 10 ไม่เกิดพันธะไฮโดรเจนกับตัวรับ สำหรับสารที่เกิดพันธะกับตัวรับมากที่สุดคือสารหมายเลข 7 9 และ 11 ที่ 3 พันธะ โดยที่ระยะห่างของพันธะต่ำสุดเกิดขึ้นที่สารหมายเลข 9 กับกรดอะมิโน TYR606 ที่ระยะ 1.849 อังสตรอม และระยะห่างสูงสุดอยู่ที่สารหมายเลข 11 กับกรดอะมิโน GLY604 ที่ระยะ 2.437 อังสตรอม



รูปที่ 3.1 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งกลุ่มที่ 1 (หมายเลข 1-13) กับตัวรับ 3VWS

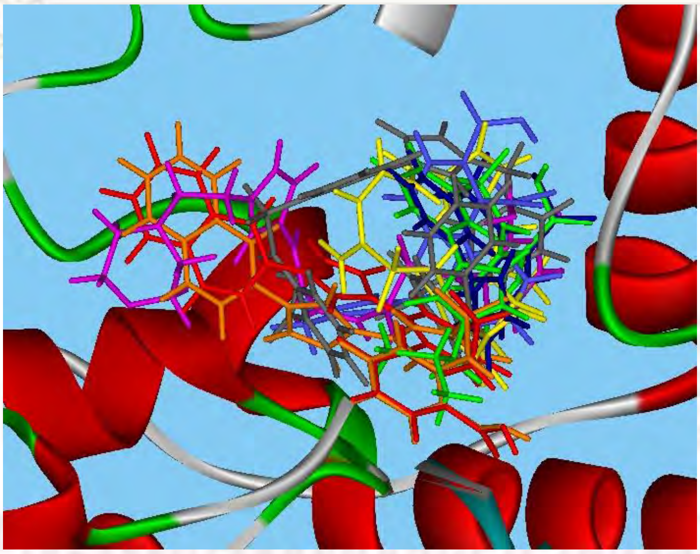
3.2 การเข้าจับระหว่าง RdRpกับสารยับยั้งกลุ่มที่ 2

ตารางที่ 3.3 แสดงค่า Binding Affinity และพันธะไฮโดรเจนพร้อมระยะห่างที่เกิดขึ้นระหว่างตัวรับกับสารยับยั้งในกลุ่มที่ 2

Inhibitor	IC_{50} (μM)	Binding Affinity (kcal/mol)	No. of H-bond	H-Bonding		
				Residue No. / Atom type	Atom type of inhibitor	Distance (Å)
14	>20	-8.0	4	ASN405 / H24	O9	2.296
				THR413 / H14	N22	2.210
				THR413 / H20	H22	2.258
				THR413 / OG1	H22	1.308
15	>20	-8.3	2	ASN405 / H24	O9	2.326
				ASN492 / H24	N22	2.380
16	>20	-8.2	2	ASN405 / H24	O9	2.258
				THR413 / H14	N23	2.279

Inhibitor	IC_{50} (µM)	Binding Affinity (kcal/mol)	No. of H-bond	H-Bonding		
				Residue No. / Atom type	Atom type of inhibitor	Distance (Å)
17	6.77	-7.1	4	ASN405 / H24	N22	2.310
				THR413 / H14	O9	1.817
				THR413 / H20	O9	2.215
				THR413 / OG1	O8	3.090
18	>20	-7.4	1	ASN609 / H24	O42	2.260
19	0.37	-10.5	-	-	-	-
20	0.26	-10.6	2	THR413 / H20	N10	4.499
				ASN425 / O	H28	2.438
21	1.5	-9.3	-	-	-	-

สารยับยั้งในกลุ่มที่ 2 มีกรดอะมิโนที่สารยับยั้งเข้าจับมากที่สุดคือ THR413 และ ASN405 ตามลำดับ โดยสารหมายเลข 19 และ 21 ไม่เกิดพันธะไฮโดรเจนกับตัวรับ สำหรับสารที่เกิดพันธะกับตัวรับมากที่สุดคือสารหมายเลข 14 และ 17 ที่ 4 พันธะ โดยที่ระยะห่างของพันธะต่ำสุดเกิดขึ้นที่สารหมายเลข 14 กับกรดอะมิโน THR413 ที่ระยะ 1.849 อังสตรอม และระยะห่างสูงสุดอยู่ที่สารหมายเลข 20 กับกรดอะมิโน ASN425 ที่ระยะ 4.499 อังสตรอม สารในกลุ่มนี้มีค่า binding affinity มากน้อยปนกันไป



รูปที่ 3.2 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งกลุ่มที่ 2 (หมายเลข 14-21) กับตัวรับ 3VWS

3.3 การเข้าจับระหว่าง RdRpกับสารยับยั้งกลุ่มที่ 3

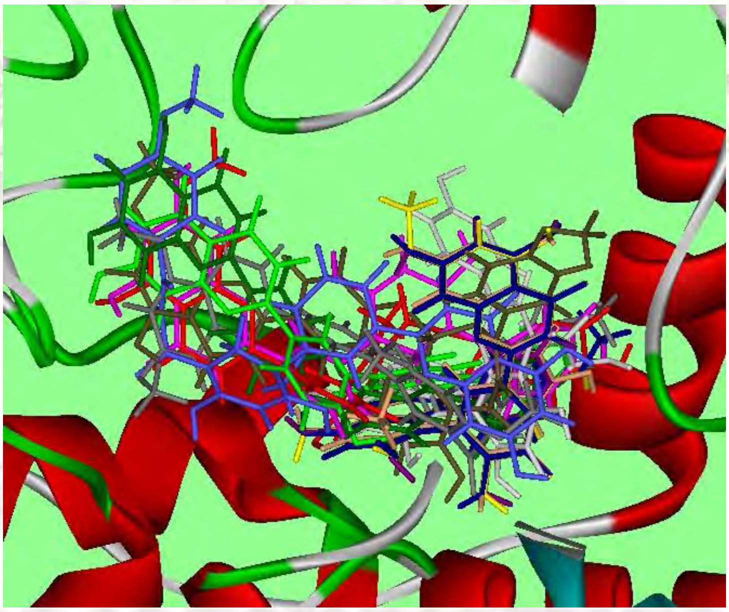
<u>ตารางที่ 3.4</u>แสดงค่า Binding Affinity และพันธะไฮโดรเจนพร้อมระยะห่างที่เกิดขึ้นระหว่างตัวรับกับสารยับยั้งในกลุ่มที่ 3

Inhibitor	IC_{50} (μM)	Binding Affinity (kcal/mol)	No. of H-bond	H-Bonding		
				Residue No. / Atom type	Atom type of inhibitor	Distance (Å)
22	1.3	-11.0	2	GLY601 / O	H57	2.329
				TYR606 / H25	O18	1.826
23	0.75	-10.9	2	GLY601 / O	H59	2.175
				TYR606 / H25	O24	1.841
24	3.12	-10.3	4	THR413 / H14	O13	2.368
				ASP538 / OD1	H55	2.394
				ASP538 / OD2	H55	2.337
				SER661 / H20	O29	2.371
25	0.26	-10.9	1	ASP663 / OD1	H59	1.944
26	0.33	-10.5	1	SER661 / O	H51	2.295
27	0.46	-11.0	1	TYR606 / H25	O36	1.863
28	0.46	-10.7	2	ASP663 / H20	O40	2.216
				ASP663 / OD1	H60	2.188
29	0.16	-10.6	3	GLY601 / O	H61	2.154
				GLY604 / H8	O31	2.459
				TYR606 / H25	O31	1.946
30	1.6	-11.1	7	PHE398 / O	H51	2.316
				ASN492 / H24	O31	2.420
				GLY604 / H8	O40	2.275
				TYR606 / H14	O40	2.324
				TYR606 / H25	O40	2.121

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Inhibitor	IC_{50} (μM)	Binding Affinity (kcal/mol)	No. of H-bond	H-Bonding		
				Residue No. / Atom type	Atom type of inhibitor	Distance (Å)
				SER661 / O	H54	2.092
				ASP663 / H16	O32	2.247
31	1	-10.6	2	GLY601 / O	H63	2.373
				TYR606 / H25	O30	2.083
32	-	-10.1	2	ASN609 / H24	O45	2.264
				ASP663 / H16	O45	2.416
33	>5	-10.8	2	THR413 / H14	O20	2.203
				THR413 / H20	O20	2.273

สารยับยั้งในกลุ่มที่ 3 มีการเข้าจับกับกรดอะมิโนมากที่สุดคือ TYR606 สารทุกโครงสร้างเกิดพันธะไฮโดรเจนเจนกับตัวรับ สำหรับสารที่เกิดพันธะกับตัวรับมากที่สุดคือสารหมายเลข 30 ที่ 7 พันธะ โดยที่ระยะห่างของพันธะต่ำสุดเกิดขึ้นโดยสารหมายเลข 22 กับกรดอะมิโน TYR606 ที่ระยะ 1.826 อังสตรอม และระยะห่างสูงสุดอยู่ที่สารหมายเลข 29 กับกรดอะมิโน GLY604 ที่ระยะ 2.459 อังสตรอม และค่า binding affinity ของสารกลุ่มนี้ก็คล้ายๆกันกับกลุ่มที่ 2



รูปที่ 3.3 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งกลุ่มที่ 3 (หมายเลข 22-33) กับตัวรับ 3VWS

3.4 การเข้าจับระหว่าง RdRpกับสารยับยั้งกลุ่มที่ 4

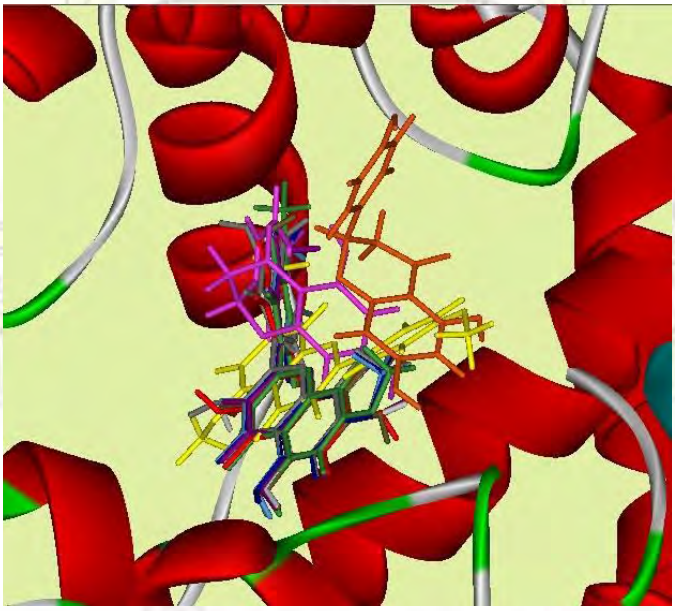
ตารางที่ 3.5แสดงค่า Binding Affinity และพันธะไฮโดรเจนพร้อมระยะห่างที่เกิดขึ้นระหว่างตัวรับกับสารยับยั้งในกลุ่มที่ 4

Inhibitor	IC_{50} (μM)	Binding Affinity (kcal/mol)	No. of H-bond	H-Bonding		
				Residue No. / Atom type	Atom type of inhibitor	Distance (Å)
34	-	-8.1	2	GLY601 / O TYR606 / H25	H30 O18	2.274 1.956
35	-	-7.9	2	GLY604 / H8 TYR606 / H25	O18 O18	2.447 1.992
36	-	-7.9	2	GLY604 / H8 TYR606 / H25	O18 O18	2.441 2.003
37	13.8	-7.9	2	THR605 / H14 TYR606 / H25	O19 O19	2.457 1.949
38	-	-7.4	1	THR413 / H20	O17	2.481
39	-	-7.2	1	VAL411 / O	H30	2.291
40	-	-7.1	2	THR413 / H20 SER600 / O	O19 H32	2.436 2.205
41	-	-8.2	2	THR605 / H14 TYR606 / H25	O11 O11	2.488 1.967
42 และ 45	3.1 และ 3.6	-8.0	3	SER600 / O THR605 / H14 TYR606 / H25	H30 O19 O19	2.301 2.465 1.934

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Inhibitor	IC$_{50}$ (µM)	Binding Affinity (kcal/mol)	No. of H-bond	H-Bonding		
				Residue No. / Atom type	Atom type of inhibitor	Distance (Å)
43	2.2	-7.6	2	GLY604 / H8 TYR606 / H25	O19 O19	2.293 2.023
44	5.5	-8.0	2	GLY601 / O THR605 / H14 TYR606 / H25	H29 O19 O19	2.268 2.474 1.939

สารยับยั้งในกลุ่มที่ 4 มีการเข้าจับกับกรดอะมิโน TYR606 เกือบทุกตัว และจับกับกรดอะมิโน THR605 อีกหลายตัว สารทุกโครงสร้างเกิดพันธะไฮโดรเจนกับตัวรับ สำหรับสารที่เกิดพันธะกับตัวรับมากที่สุดคือสารหมายเลข 42 ที่ 3 พันธะ โดยที่ระยะห่างของพันธะต่ำสุดเกิดขึ้นกับสารหมายเลข 42 กับกรดอะมิโน TYR606 ที่ระยะ 1.934 อังสตรอม และระยะห่างสูงสุดอยู่ที่สารหมายเลข 37 กับกรดอะมิโน THR605 ที่ระยะ 2.357 อังสตรอม และค่า Binding Affinity ของสารกลุ่มที่ 4 นี้ นับว่ามากเมื่อเทียบกับสาร 3 กลุ่มที่ผ่านมา



รูปที่ 3.4 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งกลุ่มที่ 4 (หมายเลข 34-44) กับตัวรับ 3VWS

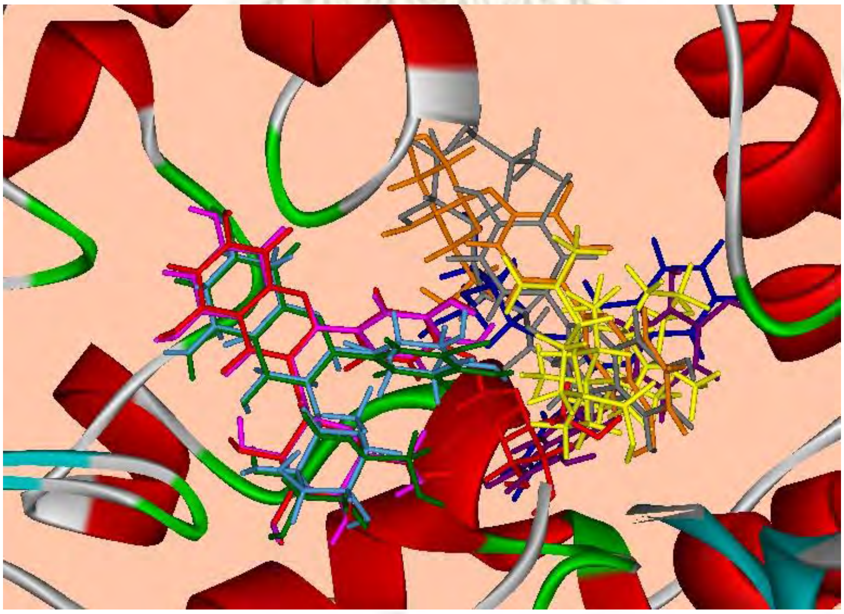
3.5 การเข้าจับระหว่าง RdRpกับสารยับยั้งกลุ่มที่ 5

ตารางที่ 3.5 แสดงค่า Binding Affinity และพันธะไฮโดรเจนพร้อมยะยะห่างที่เกิดขึ้นระหว่างตัวรับกับสารยับยั้งในกลุ่มที่ 5

Inhibitor	IC_{50} (μM)	Binding Affinity (kcal/mol)	No. of H-bond	H-Bonding		
				Residue No. / Atom type	Atom type of inhibitor	Distance (Å)
46	>30	-8.0	2	THR605 / H14	O18	2.447
				TYR606 / H25	O18	1.491
47	1.7	-9.3	-	-	-	-
48	2.1	-8.0	2	ASP663 / H16	O5	2.060
				ASP663 / OD1	H43	1.842
49	>20	-8.1	4	ASN609 / H24	O4	2.467
				ASN609 / H26	O4	2.474
				SER661 / O	O8	3.051
				ASP663 / H16	O5	1.948
50	1.7	-9.4	1	GLY601 / O	H80	2.257
51	9.5	-8.3	4	ASN609 / H24	O3	2.205
				ASP663 / H16	O3	2.069
				ASP663 / H16	O5	2.348
				ASP664 / OD1	H50	2.441
52	1.9	-8.5	5	THR413 / H14	O12	2.091
				THR413 / H20	O12	1.938
				THR413 / OG1	H53	2.421
				ALA779 / O	H41	2.266
				SER796 / O	H43	2.361
53	>50	-9.3	4	ASN609 / H24	O4	2.205

ศูนย์วิทยทรัพยากร จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Inhibitor	IC_{50} (μM)	Binding Affinity (kcal/mol)	No. of H-bond	H-Bonding		
				Residue No. / Atom type	Atom type of inhibitor	Distance (Å)
				SER661 / O	H61	2.437
				ASP663 / H16	O4	2.100
				ASP663 / H16	O7	2.252
54	2.1	-8.7	8	LYS401 / H38	O4	2.284
				THR413 / H14	H71	2.176
				THR413 / H14	O14	1.949
				THR413 / H20	H71	2.438
				THR413 / H20	O14	2.138
				ARG792 / H46	O10	2.429
				ARG792 / H46	O15	2.447
				TRP795 / O	H73	2.444



รูปที่ 3.5 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งกลุ่มที่ 5 (หมายเลข 46-54) กับตัวรับ 3VWS

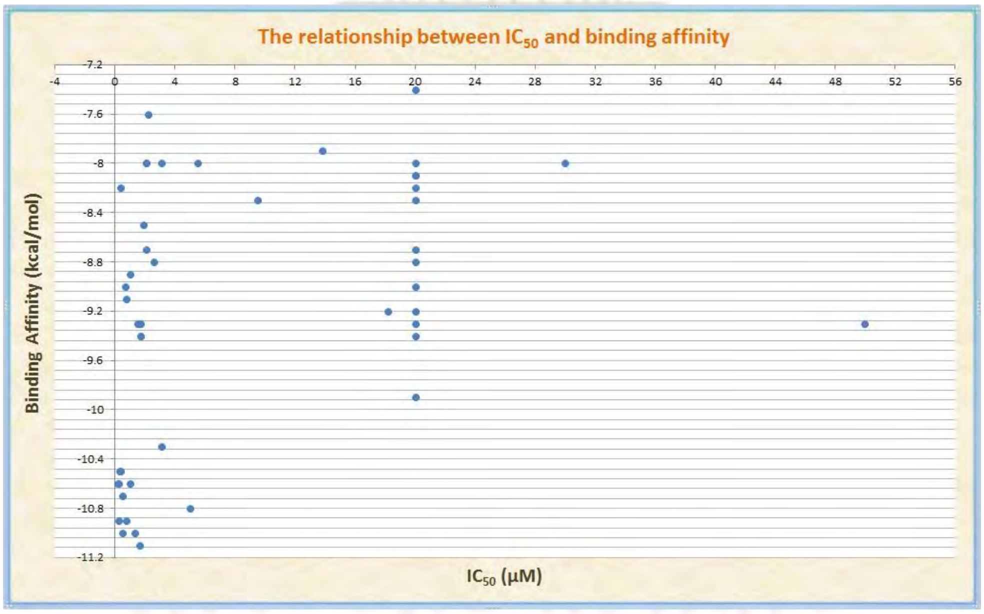
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สำหรับสารยับยั้งในกลุ่มสุดท้ายนี้ มีการเข้าจับกับกรดอะมิโน THR413 มากที่สุด เท่า ๆ กับ ASP663 และ มีสารหมายเลข 47 เพียงตัวเดียวที่ไม่เกิดพันธะไฮโดรเจนกับกรดอะมิโนใดๆ สำหรับสารที่เกิดพันธะกับตัวรับมากที่สุดคือสารหมายเลข 54 ที่ 8 พันธะ โดยที่ระยะห่างของพันธะต่ำสุดเกิดขึ้นกับสารหมายเลข 46 กับกรดอะมิโน TYR606 ที่ระยะ 1.491 อังสตรอม และระยะห่างสูงสุดอยู่ที่สารหมายเลข 49 กับกรดอะมิโน SER661 ที่ระยะ 3.051 อังสตรอม ค่า Binding Affinity คล้ายๆกับในกลุ่มที่ 4

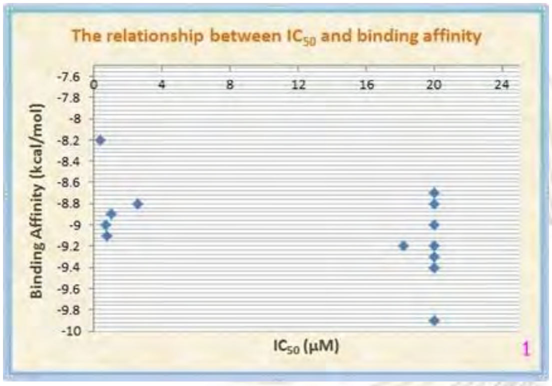
เมื่อพิจารณาสารทั้ง 5 กลุ่ม พบว่ากรดอะมิโนที่สร้างพันธะไฮโดรเจนกับสารยับยั้งได้มากที่สุดคือ TYR606 และพบว่ากรดอะมิโนลำดับนี้มักเกิดพันธะด้วยระยะห่างที่สั้นมากเมื่อเทียบกับกรดอะมิโนลำดับอื่น ผลการคำนวณที่ได้นี้บ่งชี้ว่ากรดอะมิโน TYR606 มีความสำคัญต่อการจับกันระหว่างRdRpและสารยับยั้ง

จากการสังเกตการเข้าจับของสารยับยั้งกับตัวเร่ง พบว่าสารยับยั้งทั้ง 53 โมเลกุล ส่วนใหญ่แล้วจะหันเอาด้านวง benzene เข้าจับ โดยหมู่ Hydroxyl (-OH) จึงคิดว่าหมู่ฟังก์ชั่นนี้มีความสำคัญต่อการเข้าจับของสารยับยั้งกับตัวเร่งบริเวณ binding site และผู้วิจัยคิดว่าสารในกลุ่มที่ 4 น่าจะเหมาะแก่การพัฒนาตัวยาต่อไป มากที่สุด เนื่องจากมีขนาดเล็กและทุกตัว สารยับยั้งทุกตัวในกลุ่มนี้ก็สร้างพันธะไฮโดรเจนกับสารยับยั้ง แม้ว่าส่วนใหญ่แล้วจะไม่ได้แสดงค่า IC_{50}ก็ตาม ดังแสดงเหตุผลในหัวข้อ 3.6

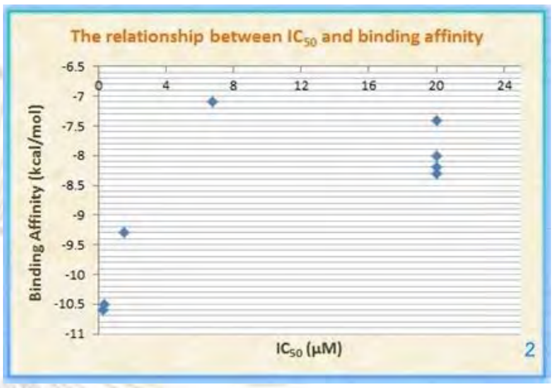
3.6 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า IC50 กับค่า Binding Affinity



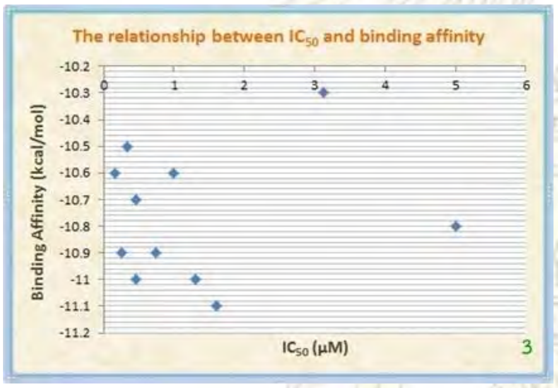
รูปที่ 3.6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า IC_{50}กับค่า Binding Affinity ของสารยับยั้งทั้งหมด



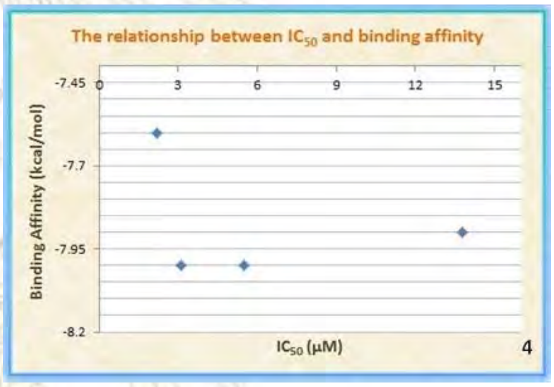
รูปที่ 3.7



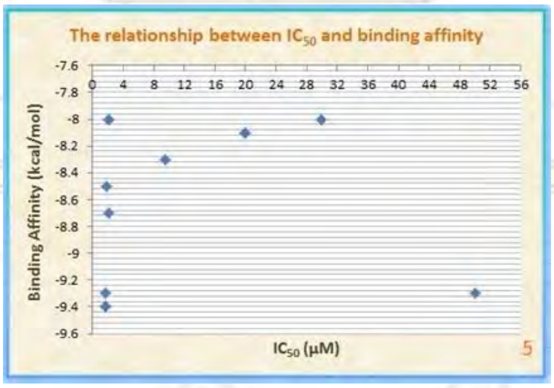
รูปที่ 3.8



รูปที่ 3.9



รูปที่ 3.10



รูปที่ 3.11

รูปที่ 3.7-3.11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า IC_{50} กับค่า Binding Affinity

ของสารยับยั้งทั้ง 5 กลุ่ม ตามลำดับ

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จากการพล๊อตกราฟหาความสัมพันธ์ระหว่างค่า IC_{50}(แกน X) กับค่า Binding Affinity (แกน Y)รูปที่ 3.6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า IC_{50} กับค่า Binding Affinity ของสารยับยั้งทั้งหมด และรูปที่ 3.7-3.11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า IC_{50} กับค่า Binding Affinityของสารทั้ง 5 กลุ่มตามลำดับ พบว่ามีแนวโน้มไปในทางเดียวกันทั้งสิ้น คือจุดที่ได้เกิดการกระจายไม่ได้แปรผันตรงหรือแปรผกผัน สรุปได้ว่าค่าIC_{50} และ ค่า Binding Affinity ไม่มีความสัมพันธ์กัน โดยข้อมูลที่นำใช้ในการวิเคราะห์นี้นำเฉพาะสารยับยั้งที่รู้ค่าฤทธิ์ทางชีวภาพเท่านั้นมาเปรียบเทียบกับค่า BA

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

สรุปผลการทดลอง

การเข้าจับเชิงโมเลกุลของสารยับยั้ง โดยขึ้นอยู่กับโครงสร้างของสารแต่ละชนิด สำหรับงานวิจัยนี้ได้ใช้เอ็นไซม์โปรติเอสเอ็นเอส5 เป็นสารตัวรับ และใช้สารอื่นๆจากที่สืบค้นข้อมูลจากงานวิจัยจำนวน 53 โครงสร้าง โดยส่วนใหญ่จะหันเอาด้านของวงเบนซีนเข้าจับ และหันเอาส่วนของหมู่ไอดรอกซิลที่ติดกับวงเบนซีนเข้าจับเป็นส่วนใหญ่ หมู่ฟังก์ชั่นนี้จึงน่าจะเป็นหมู่สำคัญในการจับระหว่างสารยับยั้งกับตัวเร่งบริเวณ Binging site และเมื่อพิจารณาสารทั้ง 5 กลุ่มพบว่ากรดอะมิโนที่สร้างพันธะไฮโดรเจนกับสารยับยั้งได้มากที่สุดคือ TYR606 เมื่อเทียบกับกรดอะมิโนลำดับอื่นแล้วระยะทางค่อนข้างสั้นจึงสามารถบ่งชี้ได้ว่ากรดอะมิโน TYR606 นี้มีความสำคัญต่อการเข้าจับของสาร ในส่วนของค่าความเข้มของสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง (antagonist) ได้ 50% หรือ IC_{50} จะพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันกับค่า Binding Affinity จึงสรุปได้ว่าโครงสร้างของสารยับยั้งและชนิดรวมถึงลำดับของกรดอะมิโนมีความเป็นไปได้สูงต่อการเข้าจับของ RdRpและ Inhibitors ต่างๆเหล่านี้

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

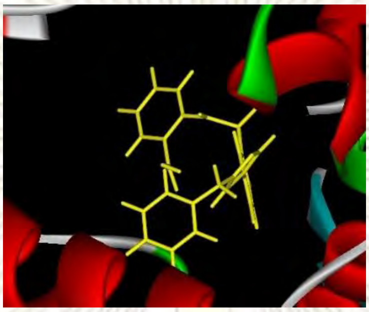
เอกสารอ้างอิง

1. Anantapreecha, S. *Dengue virus*. Ministry of Public Haelth Web site. Available at: http://webdb.dmsc.moph.go.th/ifc_nih/a_nih_1_001c.asp?info_id=911. Accessed February 24, 2016.
2. Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University. *Dengue hemorrhagic fever.* Mahidol University Web site. Available at: http://webdb.dmsc.moph.go.th/ifc_nih/a_nih_1_001c.asp?info_id=911. Accessed February 24, 2016.
3. CDC Dengue page. *Dengue map information.* Center of Dicease Control and Prevention Web site. Available at: *http://www.healthmap.org/dengue/en/.* Accessed May 8, 2016.
4. Lim, S.P.; Noble, C.G.; Shi, P-Y. The dengue virus NS5 protein as a target for drug discovery. *Antiviral Res.* **2015.***119*,57-67.
5. Noble, C.G.; Lim, S.P.; Chen, Y.L.; Liew, C.W.; Yap, L.; Lescar, J.; Shi, P.-Y. Conformational Flexibility of the Dengue virus RNA-dependent RNA polymerase revealed by a complex with an Inhibitor**.** *J. Virol.* **2013**. *87*, 5291-5295.
6. Pooprasit, K. *Computational Chemistry*. Khonkean University Web site. Available at: http://chemsci.kku.ac.th/khatcharin/compchem.php. Accessed May 9, 2016.
7. Kerdcharoen, T. *Nanotechnology*. Dex-D Web site. Availabble at: http://my.dek-d.com/HiUkO/writer/viewlongc.php?id=129473&chapter=70. Accessed May 9, 2016.
8. Yongpisanpop, J. Computer-aided Drug Discovery, Design and Development: The Crucial Tool for Pharmaceutical Research. *EAU h. j.***2012**. 1-57.
9. Yin, Z.; Chen, Y-L.; Kondreddi, R.R.; Chan, W.L.; Wang, G.; Ng, R.H.; Lim, J.Y.H.; Lee, W.Y.; Jeyaraj, D.A.; Niyomrattanakit, P; Wen, D.; Chao, A.; Glickman, J.F.; Voshol, H.; Mueller, D.; Spanka, C.; Dressler, S.; Nilar, S.; Vasudewan, S.G.; Shi, P-Y.; Keller, T.H. N-Sulfonylanthranilic Acid Derivatives as Allosteric Inhibitors of Dengue Viral RNA-Dependent RNA Polymerase. *J. Med. Chem.***2009,***52,*7934–7937.

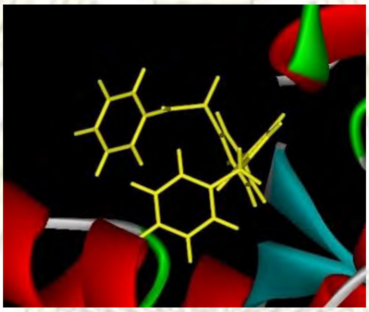
10. Coulerie, P.; Nour, M.; Maciuk, A.; Eydoux, C.; Guillemot, J-C.; Lebouvier, N.; Hnawia, E.; Leblanc, K.; Lewin, G.; Canard, B,; Figadere, B. Structure-Activity Relationship Study of Biflavonoids on the Dengue Virus Polymerase DENV-NS5 RdRp.*Planta Med.* **2013.***79.* 1313–1318.
11. Coulerie, P.; Maciuk, a.; Eydoux, C.; Hnawia, E.; Lebouvier, N.; Figadele, B.; Guillemot, J-D.; Nour, M. New Inhibitors of the DENV-NS5 RdRp from *Carpolepislaurifolia* as Potential Antiviral Drugs for Dengue Treatment. *Rec. Nat. Prod.***2014,***8*, 286-289.
12. Noble, C.G.; Lescar, J.Dengue serotype 3 RNA-dependent RNA polymerase bound to NITD-107. Protein Data Base Website. Available at: http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=3VWS. Accessed April 9, 2016.

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

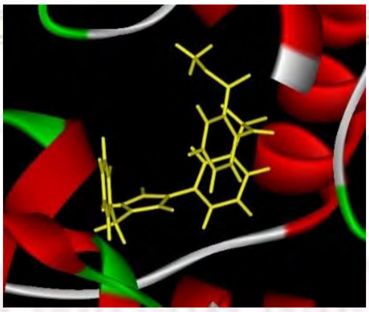
ภาคผนวก



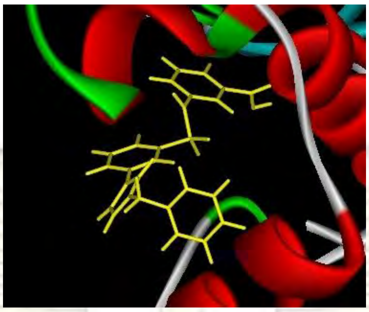
รูปที่ 1 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 1 กับตัวรับ 3VWS



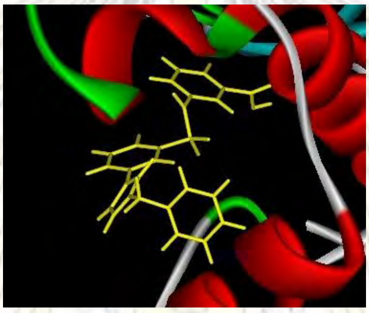
รูปที่ 2 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 2 กับตัวรับ 3VWS



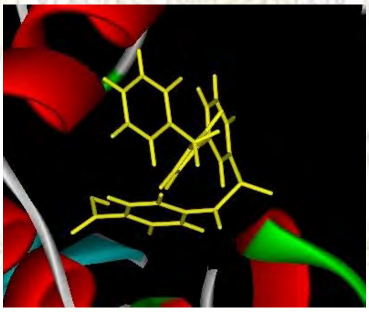
รูปที่ 3 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 3 กับตัวรับ 3VWS



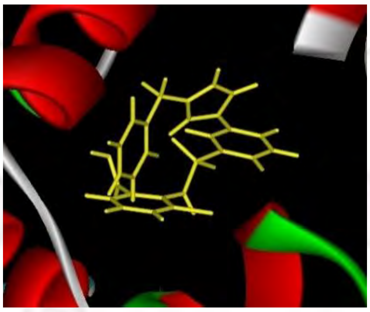
รูปที่ 4 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 4 กับตัวรับ 3VWS



รูปที่ 5 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 5 กับตัวรับ 3VWS

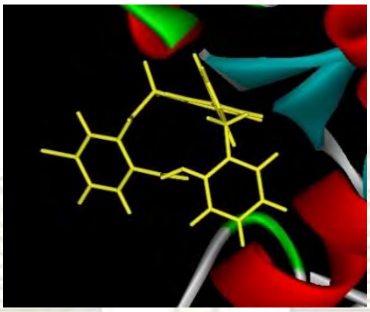


รูปที่ 6 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 6 กับตัวรับ 3VWS

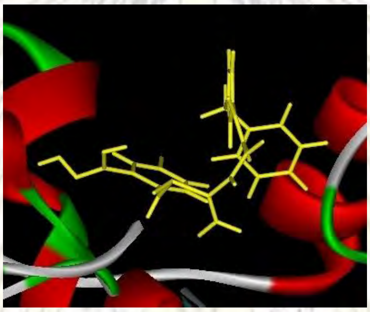


รูปที่ 7 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 7 กับตัวรับ 3VWS

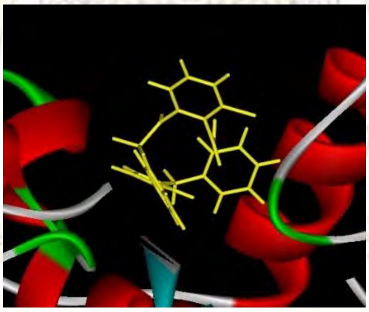
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



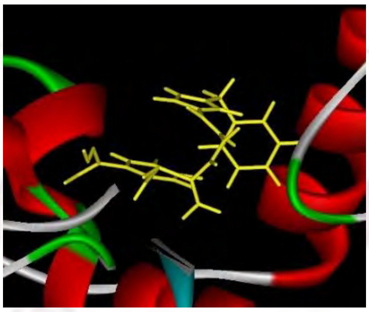
รูปที่ 8 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 8 กับตัวรับ 3VWS



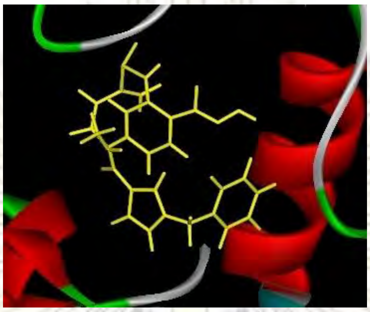
รูปที่ 9 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 9 กับตัวรับ 3VWS



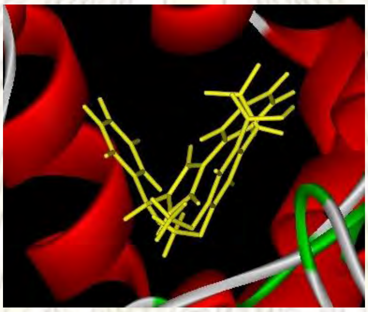
รูปที่ 10 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 10 กับตัวรับ 3VWS



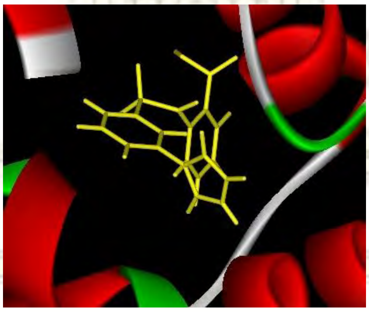
รูปที่ 11 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 11 กับตัวรับ 3VWS



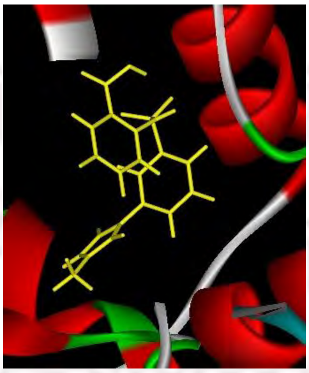
รูปที่ 12 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 12 กับตัวรับ 3VWS



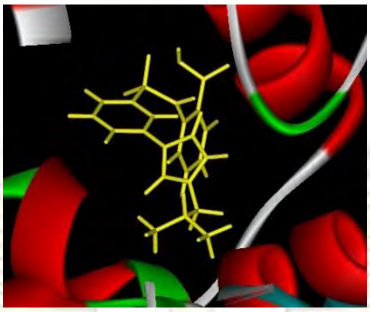
รูปที่ 13 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 13 กับตัวรับ 3VWS



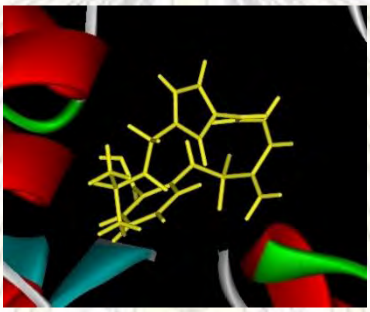
รูปที่ 14 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 14 กับตัวรับ 3VWS



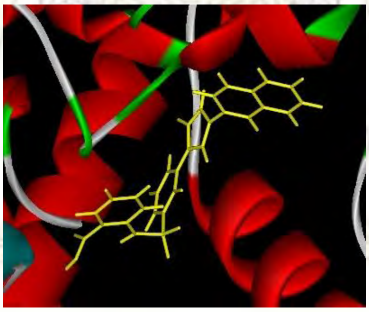
รูปที่ 15 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 15 กับตัวรับ 3VWS



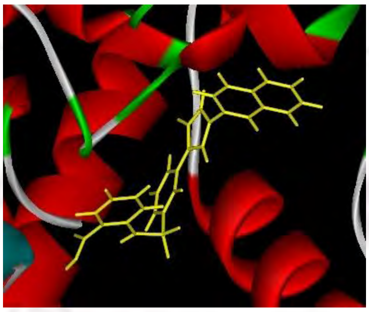
รูปที่ 16 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 16 กับตัวรับ 3VWS



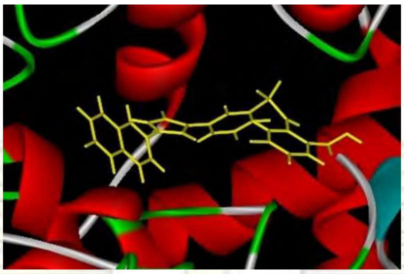
รูปที่ 17 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 17 กับตัวรับ 3VWS



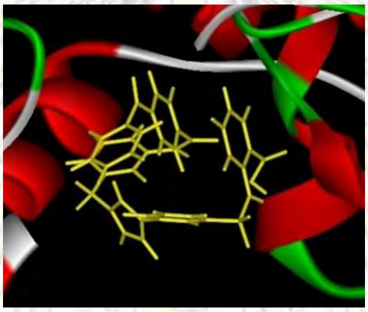
รูปที่ 18 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 18 กับตัวรับ 3VWS



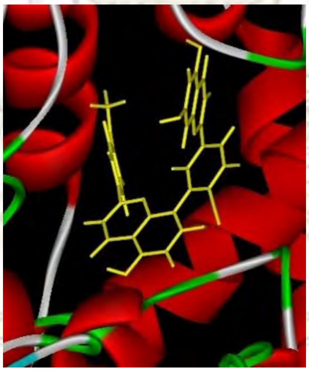
รูปที่ 19 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 19 กับตัวรับ 3VWS



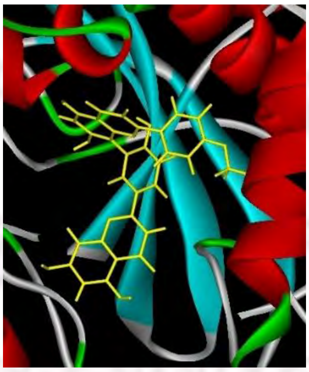
รูปที่ 20 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 20 กับตัวรับ 3VWS



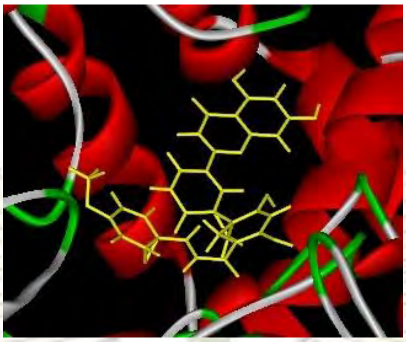
รูปที่ 21 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 21 กับตัวรับ 3VWS



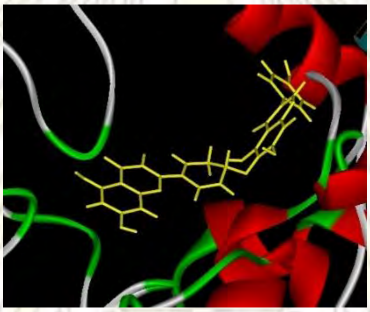
รูปที่ 22 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 22 กับตัวรับ 3VWS



รูปที่ 23 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 23 กับตัวรับ 3VWS

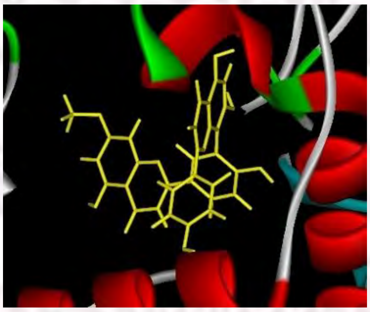


รูปที่ 24 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 24 กับตัวรับ 3VWS



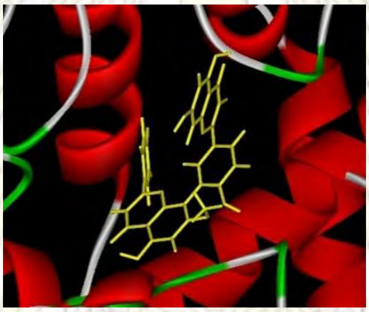
รูปที่ 25 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 25 กับตัวรับ 3VWS

รูปที่ 26 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 26 กับตัวรับ 3VWS

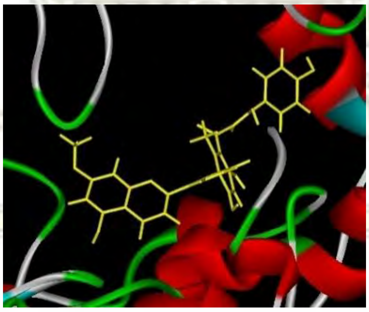


รูปที่ 27 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 27 กับตัวรับ 3VWS

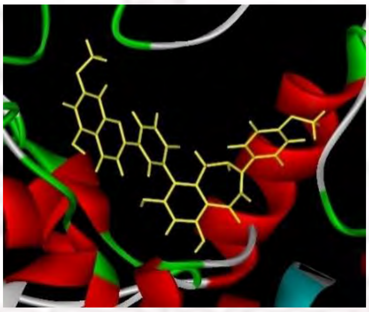
รูปที่ 28 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 28 กับตัวรับ 3VWS



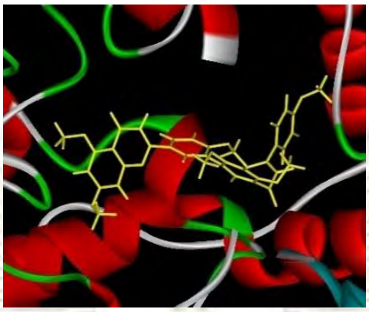
รูปที่ 29 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 29 กับตัวรับ 3VWS



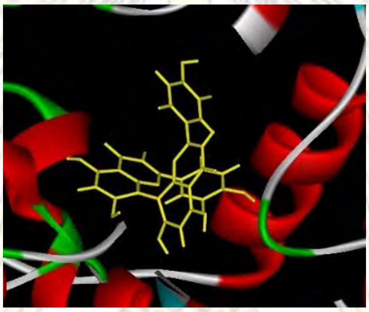
รูปที่ 30 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 30 กับตัวรับ 3VWS



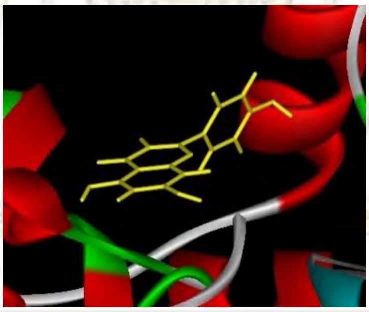
รูปที่ 31 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 31 กับตัวรับ 3VWS



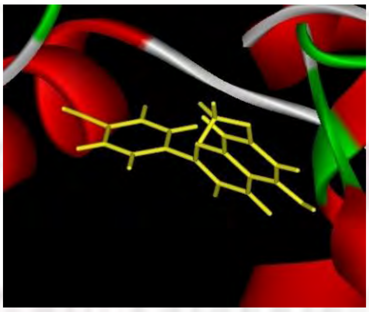
รูปที่ 32 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 32 กับตัวรับ 3VWS



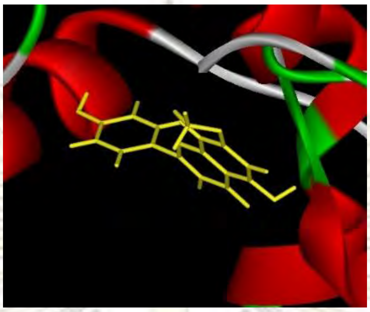
รูปที่ 33 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 33 กับตัวรับ 3VWS



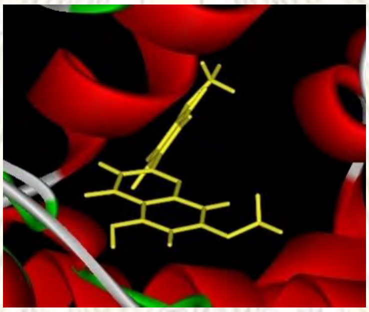
รูปที่ 34 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 34 กับตัวรับ 3VWS



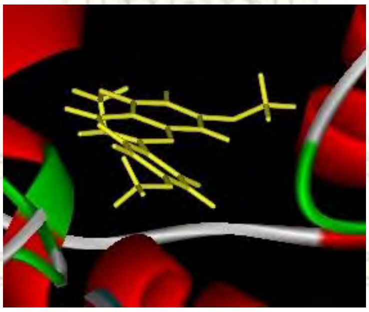
รูปที่ 35 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 35 กับตัวรับ 3VWS



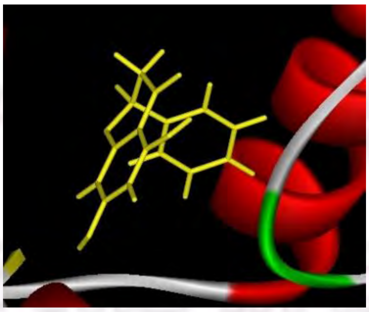
รูปที่ 36 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 36 กับตัวรับ 3VWS



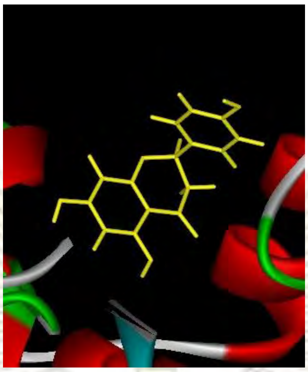
รูปที่ 37 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 37 กับตัวรับ 3VWS



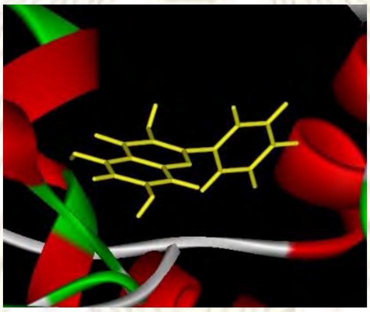
รูปที่ 38 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 38 กับตัวรับ 3VWS



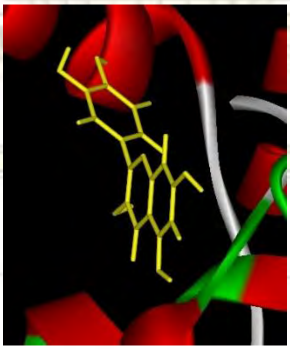
รูปที่ 39 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 39 กับตัวรับ 3VWS



รูปที่ 40 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 40 กับตัวรับ 3VWS

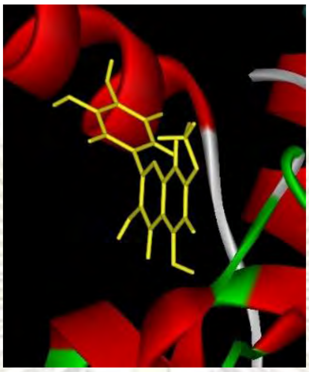


รูปที่ 41 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 41 กับตัวรับ3VWS

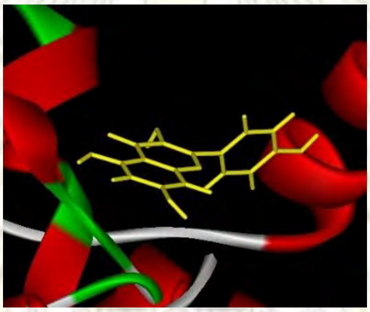


รูปที่ 42 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 42 กับตัวรับ 3VWS

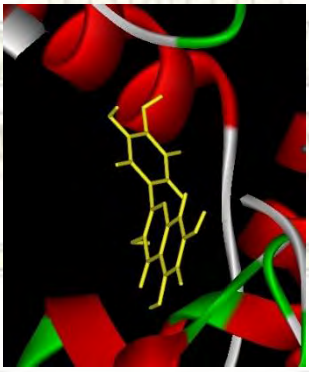
ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



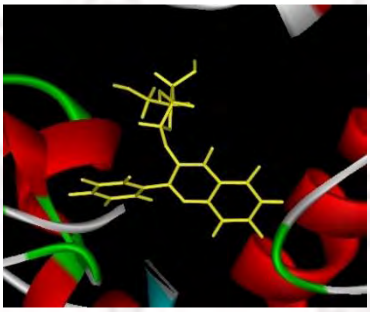
รูปที่ 43 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 43 กับตัวรับ 3VWS



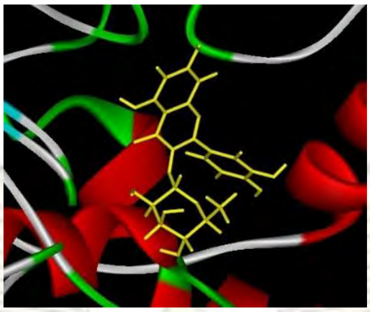
รูปที่ 44 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 44 กับตัวรับ 3VWS



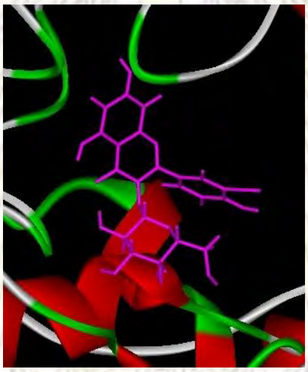
รูปที่ 45 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 46 กับตัวรับ 3VWS



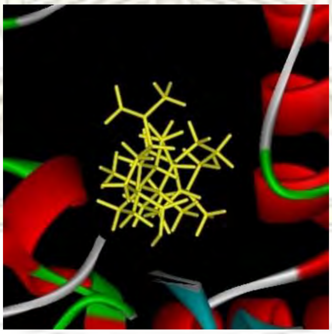
รูปที่ 46 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 47 กับตัวรับ 3VWS



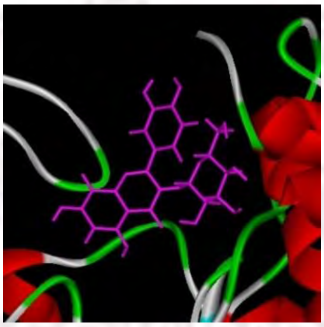
รูปที่ 47 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 48 กับตัวรับ 3VWS



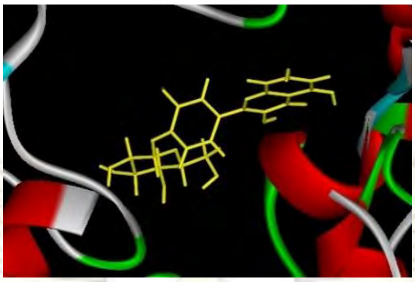
รูปที่ 48 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 49 กับตัวรับ 3VWS



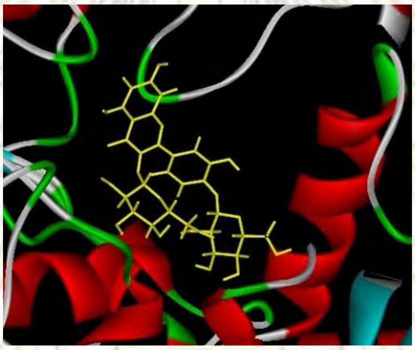
รูปที่ 49 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 50 กับตัวรับ 3VWS



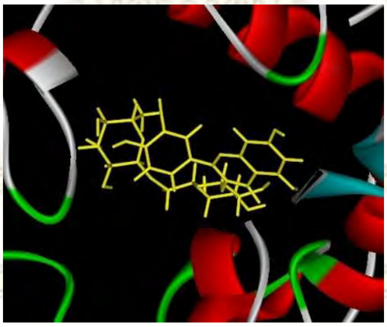
รูปที่ 50 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 51 กับตัวรับ 3VWS



รูปที่ 51 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 52 กับตัวรับ 3VWS

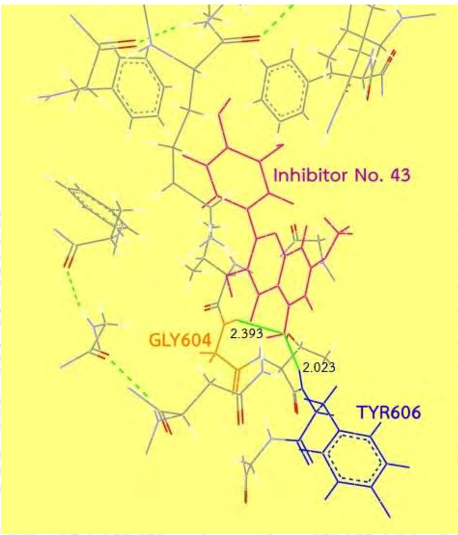


รูปที่ 52 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 53 กับตัวรับ 3VWS



รูปที่ 53 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งหมายเลข 54 กับตัวรับ 3VWS

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 54 ตัวอย่างการวัดระยะห่างระหว่างพันธะ และตรวจสอบว่ามีพันธะไฮโดรเจนกับกรดอะมิโนใด ในตัวอย่างเป็นสารยับยั้งหมายเลข 43 ซึ่งสร้างพันธะไฮโดรเจน 2 พันธะ โดยสร้างพันธะกับกรดอะมิโน GLY604 และ TYR606 อย่างละ 1 พันธะ

```
#################################################################
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:          #
#                                                               #
# O. Trott, A. J. Olson,                                        #
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking    #
# with a new scoring function, efficient optimization and       #
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)  #
# 455-461                                                       #
#                                                               #
# DOI 10.1002/jcc.21334                                         #
#                                                               #
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.      #
#################################################################

Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 1873123424
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode |   affinity | dist from best mode
     | (kcal/mol) | rmsd l.b.| rmsd u.b.
-----+------------+----------+----------
   1         -8.2      0.000      0.000
   2         -7.9      1.945      2.547
   3         -7.7      1.984      2.959
   4         -7.6      3.570      7.164
   5         -7.6      7.190      8.389
   6         -7.6      3.588      6.300
   7         -7.6      1.217      2.054
   8         -7.3      3.769      8.243
   9         -7.3      4.140      7.575
Writing output ... done.
```

รูปที่ 55 ตัวอย่างผลการคำนวณค่า BA ที่ได้จากโปรแกรม ADT

ประวัติผู้วิจัย

นายลิปปกร โยทาจันทร์ เกิดเมื่อวันที่ 8 เดือนธันวาคม พ.ศ.2534 ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาระดับชั้นมัธยมศึกษาตอนปลายจากโรงเรียนสวนกุหลาบวิทยาลัย จังหวัดกรุงเทพมหานคร เมื่อปีการศึกษา 2552 เข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2553 ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้หลังจบการศึกษาปริญญาตรี บ้านเลขที่ 316 ถนนประชาธิปกซอย4 แขวงวัดกัลยาณ์ เขตธนบุรี กรุงเทพมหานคร รหัสไปรษณีย์ 10600 และ บ้านเลขที่ 94 หมู่ 9 ตำบลภารแอ่น อำเภอพยัคฆภูมิพิสัย จังหวัดมหาสารคาม รหัสไปรษณีย์44110

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย