



## โครงการ

# การเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์

**ชื่อโครงการ** การประยุกต์ใช้ประจุกะตอมแบบเซมิเอมพิริกัลพีเอ็ม7 เพื่อปรับเพิ่มความแม่นยำการเข้าจับของอโต้ด็อกวีนา

Application of PM7 semi-empirical atomic charges to enhance docking accuracy of AutoDock Vina

**ชื่อนิสิต** นายปวีตร ปันยาลักษณ์

**ภาควิชา** เคมี

**ปีการศึกษา** 2559

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การประยุกต์ใช้ประจุมอดแบบเคมีอิมพีริคัลพีเอ็ม7 เพื่อปรับเพิ่มความ  
แม่นยำการเข้าจับของอโต้ด็อกวีนา

Application of PM7 semi-empirical atomic charges to enhance  
docking accuracy of AutoDock Vina

โดย

นายปวีศร ปันยาลักษณ์

รายงานนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2559





Project Title Application of PM7 semi-empirical atomic charges to enhance docking accuracy of AutoDock Vina

Student Name Mister Pawaris Panyalakshana Student ID 5633102823

Advisor Name Assistant Professor Somsak Pianwanit, Ph.D.

Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Academic Year 2016

### Abstract

Nowadays, molecular docking calculation is an acceptable and widely-used technique for predicting a binding structure between protein and inhibitor because it can provide useful information for the development of new more effective drugs. Previous studies indicated that the use of atomic charges of both protein and inhibitor calculated with different methods could affect the prediction of binding position of inhibitor. In this research, effects of using atomic charges calculated with three different semi-empirical methods, i.e. PM7, PM6, and PM6-D3H4, on the accuracy of docking calculations with AutoDock Vina were studied. A total of 182 complex structures in the PDBbind database was employed. The results show that the docking calculations using PM7, PM6, and PM6-D3H4 atomic charges have success rate of 81.3%, 76.4%, and 76.9%, respectively. Thus, the PM7 atomic charges give higher accuracy than those of PM6 and PM6-D3H4. As the computation time for calculating the three atomic charges are comparable, it can be concluded that the PM7 atomic charges are recommended for future calculation.

Keywords: Molecular docking, Semi-empirical partial charge, success rate

## กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้ ผู้ทำวิจัยได้รับความกรุณาอย่างสูงจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สมศักดิ์ เพ็ญรวณิช ซึ่ง เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาโครงการ ท่านได้ให้คำแนะนำและความรู้มากมายในการทำวิจัย ให้คำปรึกษาที่ก่อให้เกิด ประโยชน์เมื่อเกิดปัญหาต่าง ๆ ซึ่งเกิดขึ้นตลอดเวลาระหว่างการทาวิจัย ให้ความเอาใจใส่ ช่วยเหลือ จนทำให้การ ทำวิจัยและการเขียนรายงานฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

นอกจากนี้ผู้ทำงานวิจัยขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. วุฒิชัย พาราสุข และรองศาสตราจารย์ ดร. ขนิษฐา พุดหอม ที่กรุณาเสียสละเวลามาเป็นกรรมการในการสอบครั้งนี้ รวมถึงให้คำปรึกษาแนะนำในการเขียน รายงานจนเสร็จสมบูรณ์

โครงการวิจัยนี้ได้รับเงินสนับสนุนจากโครงการการเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์ของคณะ วิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประจำปีการศึกษา 2559 และได้รับความเอื้อเฟื้ออุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย จากภาคเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตลอดจนความช่วยเหลือจากบุคลากรฝ่ายต่าง ๆ จึงขอ กราบขอบพระคุณมา ณ ที่นี้ด้วย



# สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	ค
Abstract	ง
กิตติกรรมประกาศ	จ
สารบัญ	ฉ
สารบัญรูปภาพ	ช
สารบัญตาราง	ฌ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 มूलเหตุจูงใจและความสำคัญ	1
1.2 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง	1
1.2.1 เคมีการคำนวณ	1
1.2.1.1 Molecular Mechanic, MM	2
1.2.1.2 Ab initio method	2
1.2.1.3 Semi-empirical method	2
1.2.2 เทคนิคการเข้าจับเชิงโมเลกุล	3
1.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	5
1.4 วัตถุประสงค์	7
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	7
บทที่ 2 การทดลอง	
2.1 อุปกรณ์และเครื่องมือที่เกี่ยวข้อง	8
2.1.1 คอมพิวเตอร์	8
2.1.1.1 คอมพิวเตอร์ส่วนบุคคล	8
2.1.2 โปรแกรมที่เกี่ยวข้อง	8
2.1.2.1 VEGA ZZ	8

2.1.2.2 OpenBabel	8
2.1.2.3 MOPAC 2016	8
2.1.2.4 AutoDock Tools (ADT)	8
2.1.2.5 AutoDock Vina	8
2.2 ขั้นตอนและวิธีการทดลอง	8
2.2.1 การเตรียมโครงสร้างของตัวรับ	8
2.2.2 การเตรียมโครงสร้างตัวยับยั้ง	9
2.2.3 การคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล	10
2.2.4 การวิเคราะห์ผลการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล	10
บทที่ 3 ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง	12
3.1 การเปรียบเทียบตำแหน่งของตัวยับยั้งที่คำนวณด้วยประจุ่มแบบ Semi-empirical เทียบกับตัวยับยั้งที่มาจากเอกซเรย์	12
3.2 ความถูกต้องของประจุ่มแต่ละชนิดในการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล	43
บทที่ 4 สรุปผลการทดลอง	48
เอกสารอ้างอิง	49
ประวัติผู้วิจัย	52





## สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 การหาตำแหน่งที่เหมาะสมในการจำลองการเข้าจับระหว่างโปรตีนเป้าหมายและลิแกนด์	3
รูปที่ 2 แสดงค่าพลังงานการเข้าจับที่ทำนายด้วยประจุ่มอะตอม PM6 และ Gasteiger เทียบกับผลจากการทดลอง	5
รูปที่ 3 แสดงค่า RMSD ของประจุ่มอะตอมที่คำนวณด้วยวิธีต่างกัน	6
รูปที่ 4 การใช้โปรแกรม VEGA ZZ เพื่อเติมอะตอมไฮโดรเจนเข้าในโครงสร้างของโปรตีน	9
รูปที่ 5 แสดงการกำหนดขอบเขตของการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลให้ครอบคลุมบริเวณเข้าจับของโปรตีน	10
รูปที่ 6 เปรียบเทียบโครงสร้างเอกซเรย์ (สีชมพู) กับโครงสร้างการเข้าจับที่คำนวณโดยใช้ประจุ่มอะตอม PM7 (สีฟ้า), PM6 (สีเขียว) และ PM6 D3H4 (สีเหลือง)	11
รูปที่ 7 การคำนวณค่า RMSD เพื่อบอกความใกล้เคียงของตำแหน่งของตัวยับยั้งที่มาจากเอกซเรย์เทียบกับตำแหน่งของตัวยับยั้งที่คำนวณประจุ่มอะตอมที่ต่างกัน	11
รูปที่ 8 แสดงโครงสร้างการเข้าจับกันระหว่างโปรตีนแต่ละชนิดกับตัวยับยั้งที่คำนวณด้วยประจุ่มอะตอม PM7 (สีชมพู), PM6 (สีเขียว) และ PM6-D3H4 เทียบกับโครงสร้างทางเอกซเรย์ของตัวยับยั้ง (สีฟ้า) ณ บริเวณ active site ของโปรตีนแต่ละชนิด	12

## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงค่า RMSD ของตำแหน่งของตัวบ่งชี้ที่คำนวณด้วยประจุ่มอะตอม 3 ชนิดเทียบกับตำแหน่งของตัวบ่งชี้ที่มาจากโครงสร้างทางเอกซเรย์	43
ตารางที่ 2 แสดงค่าพารามิเตอร์ที่จำเป็นต่อการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของประจุ่มอะตอมที่คำนวณด้วยวิธีต่าง ๆ	46



# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 มุมเหตุจูงใจและความสำคัญ

การคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล (Molecular Docking) เป็นเทคนิคที่ใช้กันอย่างแพร่หลายสำหรับทำนายตำแหน่งการเข้าจับและพลังงานของลิแกนด์กับโปรตีนเป้าหมาย ซึ่งการเลือกวิธีที่เหมาะสมในการคำนวณประจุอะตอม (atomic charge) นั้นเป็นสิ่งจำเป็นอย่างมาก เพราะส่งผลต่อความถูกต้องของผลการคำนวณทำนายตำแหน่งรูปร่างและพลังงานในการเข้าจับ [1] งานวิจัยก่อนหน้าได้มีการทดสอบความถูกต้องของการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล โดยใช้โปรแกรม AutoDock 4.2 ในการศึกษาโครงสร้างสารเชิงซ้อนระหว่างคูโปรตีนและตัวยับยั้งจำนวน 53 คู่ โดยทำการคำนวณประจุอะตอมด้วยวิธีเคมีเอ็มพีริกัล PM6 และวิธี Gasteiger เพื่อเปรียบเทียบผลกระทบของประจุอะตอมที่ใช้การคำนวณที่ต่างกัน [2] พบว่าการคำนวณโดยใช้ประจุอะตอมแบบ PM6 มีความใกล้เคียงกันโครงสร้างทางเอกซ์เรย์มากกว่า Gasteiger

งานวิจัยต่อมาพบว่าการใช้ประจุอะตอมจาก PM6 จะมีข้อด้อยเกี่ยวกับการอธิบายแรงกระทำชนิด non covalent และแรงจำพวก electronic effect ทำให้ความแม่นยำของการคำนวณลดลง จึงได้มีการพัฒนาประจุอะตอมชนิดใหม่ขึ้นมาคือ PM6-D3H4 [3] เพื่อแก้ไขปัญหาเรื่องแรงกระจายตัว (Dispersion) และผลของพันธะไฮโดรเจน (Hydrogen Bond) หลังจากนั้นได้มีการพัฒนาเป็นประจุอะตอมชนิด PM7 ขึ้นมา ซึ่งผ่านการทดสอบทั้งการจำลองโครงสร้างผลึกคริสตัล (Modeling Crystal Structure) และความร้อนของการเกิดของแข็ง (Heat of formation of solids) ซึ่งแก้ไขข้อบกพร่องของประจุอะตอมชนิด PM6 และเพิ่มความถูกต้องในการวิเคราะห์การเข้าจับ [4]

ในงานนี้ ผู้วิจัยจึงต้องการทดสอบประสิทธิภาพของประจุอะตอมชนิด PM7 โดยใช้ประจุอะตอมชนิด PM7 คำนวณพลังงานและตำแหน่งการเข้าจับระหว่างตัวยับยั้งและโปรตีน เทียบกับโครงสร้างเอกซ์เรย์, PM6 และ PM6-D3H4 โดยใช้ข้อมูลเอกซ์เรย์ของสารเชิงซ้อนระหว่างคูโปรตีนและตัวยับยั้งจำนวน 182 คู่ ซึ่งนำมาจากฐานข้อมูล PDBbind และใช้โปรแกรม AutoDock Vina ในการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล

### 1.2 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

#### 1.2.1 เคมีการคำนวณคอมพิวเตอร์

เคมีการคำนวณหรือเคมีคอมพิวเตอร์ (Computational Chemistry) เป็นสาขาหนึ่งของวิชาเคมีที่มีความเกี่ยวข้องกับศาสตร์ด้านวิทยาการคอมพิวเตอร์ ฟิสิกส์ และคณิตศาสตร์ โดยใช้เครื่องคอมพิวเตอร์สมรรถนะสูงในการช่วยคำนวณแก้ไขปัญหามิทางเคมี ในกรณีที่ระบบมีความซับซ้อน มีความยุ่งยากทางสมการคณิตศาสตร์ หรือไม่สามารถทดลองปฏิบัติได้จริงในห้องปฏิบัติการ [5] งานวิจัยนี้อาศัยเทคนิคทางเคมีคอมพิวเตอร์จำลองการเข้าจับกันระหว่างโมเลกุลของโปรตีนซึ่งมีบริเวณการเข้าจับ (Binding site) ทำหน้าที่เป็นตัวรับ (Receptor) จับกับโมเลกุลของ

สารยับยั้ง (Inhibitor) โดยอาศัยอันตรกิริยาจำพวกนอนโคเวเลนต์ (Non-covalent Interaction) ระหว่างสองโมเลกุล เช่น พันธะไฮโดรเจน แรงกระทำระหว่างโมเลกุลที่ไม่ชอบน้ำ (Hydrophobic Interaction) แรงกระทำระหว่างวงเบนซีน (Pi Stacking) เป็นต้น อันตรกิริยาที่กล่าวมานี้ต้องอาศัยคอมพิวเตอร์ในการคำนวณ เนื่องจากมีจำนวนครั้งของการคำนวณที่มากมหาศาล ผลจากการคำนวณการเข้าจับของโปรตีนและตัวยับยั้ง จะได้ตำแหน่งการเข้าจับระหว่างตัวยับยั้งกับตัวรับที่มีอันตรกิริยาที่เหมาะสมที่สุด อีกทั้งยังได้ค่า binding affinity ซึ่งสามารถบอกได้ว่าโมเลกุลสองชนิดนี้มีอันตรกิริยากันมากน้อยเพียงใด ซึ่งข้อมูลเหล่านี้สามารถนำไปใช้ประโยชน์ในกระบวนการพัฒนาและปรับปรุงสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพสำหรับด้านการแพทย์ต่อไปได้ [6,7]

ทฤษฎีที่ใช้ในการคำนวณทางด้านเคมีการคำนวณ มีอยู่ด้วยกัน 3 ทฤษฎี คือ

**1.2.1.1 Molecular Mechanics, MM** [8] เป็นการจำลองระบบของโมเลกุลโดยอาศัยกลศาสตร์ดั้งเดิม (classical mechanics) [9] พลังงานศักย์ของทุก ๆ ระบบใน MM จะถูกคำนวณผ่าน force field [10] อาศัยสมการชุดหนึ่งในการคำนวณแรงกระทำระหว่างอะตอมต่าง ๆ จึงเป็นวิธีที่เหมาะสมสำหรับใช้คำนวณโครงสร้างโมเลกุลที่มีขนาดใหญ่ มีความซับซ้อนมาก เพราะสามารถคำนวณได้อย่างรวดเร็ว แต่ความถูกต้องและแม่นยำจะไม่เทียบเท่าการใช้ QM (Quantum Mechanics) มาคำนวณ

**1.2.1.2 Ab initio method** [11] อาศัยกลศาสตร์ควอนตัม (quantum mechanics, QM) [12] ที่ต้องอาศัยการแก้สมการชเรอดิงเงอร์ (Schrödinger equation) [13] เพื่อให้ได้มาซึ่งพลังงานของระบบ วิธีนี้อาศัยการคำนวณโดยตรงจากสมการเท่านั้น จะไม่มีการนำค่าพารามิเตอร์จากการทดลองมาใช้พิจารณา รวม เป็นวิธีที่มีการประมาณค่าน้อยมาก จึงเป็นวิธีที่มีความแม่นยำสูง แต่ข้อจำกัดของวิธีนี้คือใช้เวลาในการคำนวณนาน ต้องอาศัยคอมพิวเตอร์สมรรถนะสูงในการคำนวณ จึงเป็นวิธีที่มีค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง

**1.2.1.3 Semi-empirical method** [14, 15] เป็นวิธีที่อาศัยพื้นฐานของกลศาสตร์ควอนตัมเช่นเดียวกันวิธี ab initio โดยใช้สมการ Hartree-Fock [16] ในการคำนวณ แต่จะมีการตัดการคำนวณบางเทอมที่อยู่ยากออกจากสมการชเรอดิงเงอร์ แล้วอาศัยค่าพารามิเตอร์จากผลการทดลองมาช่วยในการประมาณค่าที่ตัดออกไปนี้แทน ทำให้คำนวณได้ง่ายขึ้น เป็นหนึ่งในวิธีที่สำคัญในงานทางด้านเคมีการคำนวณสำหรับวิเคราะห์โมเลกุลที่มีขนาดใหญ่

## 1.2.2 เทคนิคการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล

เทคนิคการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลนับเป็นเทคนิคที่ได้รับความนิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในการศึกษาด้านการจำลองเชิงโมเลกุล (Molecular Modeling) โดยเทคนิคนี้ใช้สำหรับทำนายตำแหน่งที่เหมาะสมของโมเลกุลหนึ่งในขณะที่กำลังเกิดสารประกอบเชิงซ้อนที่เสถียรกับอีกโมเลกุลหนึ่ง (รูปที่ 1) ซึ่งความรู้ในเรื่องของตำแหน่งที่เหมาะสมในการเข้าจับของสองโมเลกุลสามารถนำไปพัฒนาต่อในทางการแพทย์ได้ จากหลักการของปฏิกิริยาระหว่างโปรตีนและตัวยับยั้งที่ว่า ตัวยับยั้งที่ดีจะต้องเข้าจับกับโปรตีนได้อย่างจำเพาะเจาะจงทั้งทิศทางและขนาด เพื่อให้ได้มาซึ่งสารประกอบเชิงซ้อนที่เสถียร [18] เพื่อที่จะนำตัวยับยั้งนั้นไปพัฒนาต่อเป็นยาที่ใช้รักษาในอนาคต เทคนิคการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลจึงเป็นเทคนิคที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในบริษัทยา เนื่องจากในปัจจุบันมีโครงสร้างสารเชิงซ้อนทางการทดลองค่อนข้างน้อยเพราะการทดลองในห้องปฏิบัติการมีข้อจำกัดอยู่หลายประการ ส่งผลให้การศึกษาโครงสร้างการเข้าจับของโปรตีนและตัวยับยั้งในเชิงทฤษฎีซึ่งอาศัยคอมพิวเตอร์สมรรถนะสูงแทนการทำการทดลองได้รับความนิยมมากขึ้น



รูปที่ 1 การหาตำแหน่งที่เหมาะสมในการจำลองการเข้าจับระหว่างโปรตีนเป้าหมายและลิแกนด์

ปัจจุบันโปรแกรมที่ใช้สำหรับคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล มีอยู่หลายโปรแกรม เช่น AutoDock 4.2 [19], AutoDock Vina [20], DOCK [21], FlexX [22], Surflex [23], GOLD [24], Zdock [25], Glide [26] และ VoteDock [27] ซึ่งแต่ละโปรแกรมจะใช้เทคนิคขั้นตอนวิธี (algorithm) ที่แตกต่างกัน ดังนั้นความเร็วและความถูกต้องแม่นยำของทิศทางวางตัวของลิแกนด์ก็จะขึ้นอยู่กับศักยภาพของแต่ละโปรแกรม โปรแกรมการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลที่เป็นโปรแกรมฟรีและได้รับความนิยมมากที่สุดคือ AutoDock ซึ่งผู้พัฒนาได้พัฒนาขึ้นไว้หลายรุ่น เช่น AutoDock 4.2 และ AutoDock Vina ที่พัฒนาเป็นตัวล่าสุด ดังนั้นในการศึกษานี้ผู้วิจัยจึงเลือกใช้โปรแกรม AutoDock Vina

หลักการทำงานของโปรแกรม AutoDock Vina ในการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล จะประกอบด้วยขั้นตอนที่สำคัญ 2 ส่วน คือ

1. การสุ่มตำแหน่ง (Sampling) ของตัวยับยั้งภายในบริเวณเข้าจับ (binding site) ของตัวรับ

เนื่องจากบริเวณการเข้าจับของตัวรับมีขนาดใหญ่กว่าโมเลกุลตัวยับยั้งมาก จึงมีรูปแบบของการเข้าจับที่เป็นไปได้จำนวนมากมายมหาศาล การคำนวณรูปแบบการเข้าจับให้ครบทุกรูปแบบนั้นไม่สามารถทำได้ โปรแกรม AutoDock Vina จึงเลือกใช้ขั้นตอนวิธีเชิงพันธุกรรม (genetic algorithm, GA) [28] ในการสุ่มตำแหน่งรูปแบบการเข้าจับแบบต่าง ๆ

ขั้นตอนวิธีเชิงพันธุกรรมเป็นเทคนิคสำหรับค้นหาผลเฉลย (solutions) หรือคำตอบโดยประมาณของปัญหา โดยอาศัยหลักการจากทฤษฎีวิวัฒนาการจากชีววิทยา และการคัดเลือกตามธรรมชาติ (natural selection) นั่นคือ สิ่งมีชีวิตที่เหมาะสมที่สุดจึงจะอยู่รอด กระบวนการคัดเลือกได้เปลี่ยนแปลงสิ่งมีชีวิตให้เหมาะสมยิ่งขึ้น ด้วยตัวปฏิบัติการทางพันธุกรรม (genetic operator) เช่น การสืบพันธุ์ (inheritance หรือ reproduction), การกลายพันธุ์ (mutation), การแลกเปลี่ยนยีน (recombination)

ขั้นตอนวิธีเชิงพันธุกรรมเป็นการจำลองทางคอมพิวเตอร์ เพื่อแก้ปัญหาหาค่าที่เหมาะสมที่สุด โดยการแทนคำตอบที่มีอยู่ (รูปแบบการเข้าจับ) ให้อยู่ในลักษณะโครโมโซม (chromosomes) แล้วปรับปรุงคำตอบแต่ละชุด (เรียกว่า individual) ด้วยวิธีการต่าง ๆ ซึ่งเกี่ยวข้องกับการวิวัฒนาการ เช่น

- การเปลี่ยนแปลงยีนแบบสุ่ม ด้วยตัวปฏิบัติการทางพันธุกรรม (evolutionary operator) เพื่อให้ได้คำตอบที่ดีขึ้น กล่าวคือ จะมีการจับคู่โครโมโซมแล้วเกิดการแลกเปลี่ยนยีน เพื่อให้ได้โครโมโซมที่มีความแตกต่างจากเดิม ในกรณีการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลนั้น โครโมโซม ก็คือ รูปแบบการเข้าจับแต่ละแบบ โปรแกรมจะทำการจับคู่รูปแบบการเข้าจับ 2 ตัว แล้วแลกเปลี่ยนตำแหน่ง ทิศทางกัน เกิดเป็นรูปแบบการเข้าจับรูปแบบใหม่ ๆ ขึ้นที่แตกต่างจากเดิม

- การวิวัฒนาการ (evolution) เพื่อหาคำตอบที่เหมาะสมที่สุด (the fitness solution) จะเริ่มจากประชากรที่ได้จากการสุ่มทั้งหมดและจะทำการเป็นรุ่น ๆ ในแต่ละรุ่นคำตอบหลายชุดจะถูกสุ่มเลือกขึ้นมาเปลี่ยนแปลง ซึ่งอาจจะทำให้เกิดการกลายพันธุ์ หรือสับเปลี่ยนยีนระหว่างกัน จนได้ประชากรรุ่นใหม่ ที่มีค่าความเหมาะสม (fitness) มากขึ้น การวิวัฒนาการนี้จะทำไปเรื่อย ๆ จนกระทั่งพบคำตอบที่มีค่าความเหมาะสมตามต้องการ

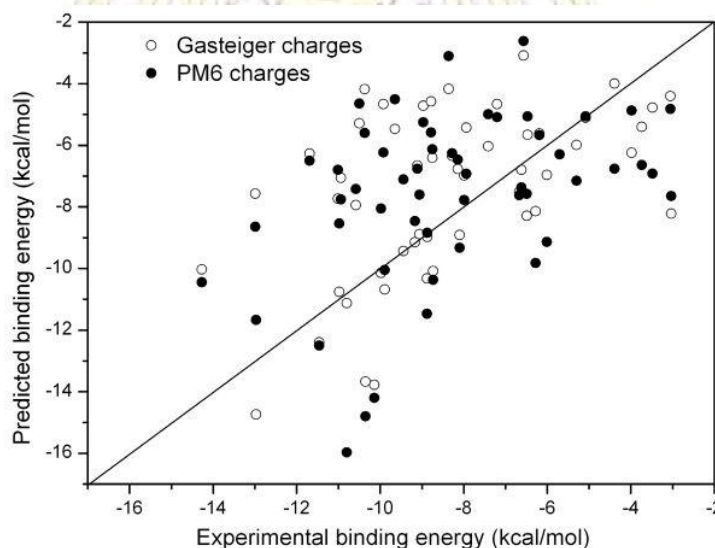
## 2. การตัดสินประเมินความเหมาะสมของรูปแบบการเข้าจับแบบต่าง ๆ

จากตำแหน่งรูปแบบการเข้าจับแบบต่าง ๆ ที่สุ่มขึ้นมาจากขั้นตอนแรกนั้น เราจำเป็นต้องมีเกณฑ์การให้คะแนนและทำการคำนวณค่าคะแนนโดยใช้ฟังก์ชันการให้คะแนน (scoring function) เพื่อประเมินตัดสินว่า รูปแบบการเข้าจับแบบใดเหมาะสมกว่ากัน ซึ่งโปรแกรมคำนวณการเข้าจับแต่ละโปรแกรมจะมีเกณฑ์การให้คะแนนที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามเกือบทุกโปรแกรมจะมีการใช้เกณฑ์เรื่องแรงกระทำระหว่างตัวรับกับตัวยับยั้ง ซึ่งจะมีแรงที่สำคัญ 2 แรงคือ แรงกระทำสเตอริก (steric interaction) และแรงกระทำไฟฟ้าสถิต (electrostatic interaction) โดยในการคำนวณแรงกระทำไฟฟ้าสถิตจำเป็นต้องใช้ประจุอะตอมของทั้งตัวรับและตัวยับยั้ง ดังนั้นถ้าใช้ทฤษฎีที่แตกต่างกัน

สำหรับคำนวณประจุ่มจะตอมก็จะมีผลให้คะแนนที่คำนวณได้แตกต่างกันออกไป อันจะส่งผลโดยตรงต่อการตัดสินใจเลือกโครงสร้างการเข้าจับในขั้นตอนแรกด้วย

### 1.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

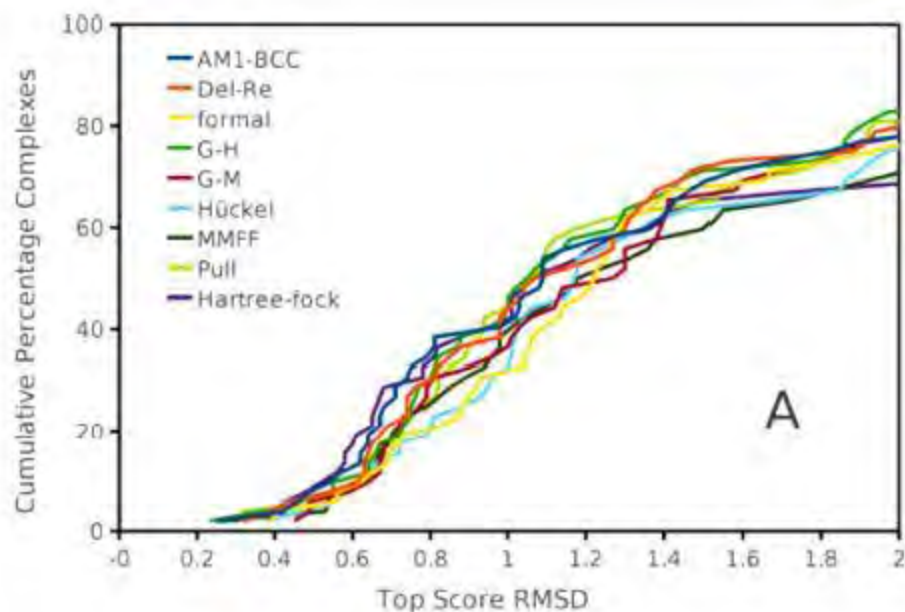
ในปี ค.ศ. 2009 Bikadi และ Hazai [2] ได้ทำการทดลองโดยใช้โปรแกรม AutoDock 4 ในการศึกษาโครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อนของโปรตีนและตัวยับยั้งจำนวน 53 โครงสร้าง เพื่อศึกษาความถูกต้องของการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลของวิธี MM ซึ่งในงานวิจัยนี้คือ Gasteiger เทียบกับวิธีที่เป็น QM แบบ Semi-empirical method ในงานวิจัยนี้คือ PM6 และเพื่อศึกษาผลของการคำนวณประจุ่มจะตอม (atomic charge) ที่แตกต่างกัน โดยเทียบตำแหน่งของตัวยับยั้งที่มาจากเอกซเรย์กับตำแหน่งของตัวยับยั้งที่คำนวณด้วยประจุ่มจะตอม PM6 และประจุ่มจะตอม Gasteiger โดยใช้ค่า RMSD เป็นตัวตัดสินความใกล้เคียง โดยทั่วไปแล้วหากค่า RMSD ระหว่างตัวยับยั้งที่มาจากเอกซเรย์เทียบกับตัวยับยั้งที่คำนวณได้มีค่าน้อยกว่า 2 Å จะถือว่าผลการทำนายโครงสร้างการเข้าจับมีความถูกต้อง สอดคล้องกับโครงสร้างทางการทดลอง จากผลการศึกษาพบว่าจาก 53 โครงสร้าง มี 42 โครงสร้างที่คำนวณได้ใกล้เคียงกับโครงสร้างเอกซเรย์เมื่อใช้ประจุ่มจะตอม PM6 คำนวณและมี 28 โครงสร้างที่คำนวณได้ใกล้เคียงกับโครงสร้างเอกซเรย์เมื่อใช้ประจุ่มจะตอม Gasteiger คำนวณ จึงทำให้สรุปได้ว่าการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลที่คำนวณด้วยประจุ่มจะตอม PM6 ที่เป็น QM แม่นยำมากกว่าประจุ่มจะตอม Gasteiger ที่เป็น MM (รูปที่ 2) และยังสามารถสรุปได้อีกว่าประจุ่มจะตอมที่แตกต่างกันนั้นมีผลต่อความแม่นยำของการคำนวณการเข้าจับ



รูปที่ 2 แสดงค่าพลังงานการเข้าจับที่ทำนายด้วยประจุ่มจะตอม PM6 และ Gasteiger เทียบกับผลจากการทดลอง

ในปี พ.ศ. 2012 Xuben และคณะ [29] ได้ทดสอบความเหมาะสมของการเลือกการใช้ประจุ่มจะตอมที่แตกต่างกัน โดยใช้โปรแกรม AutoDock 4.2 ในการคำนวณเลือกใช้ประจุ่มจะตอมทั้งหมด 9 ชนิดเพื่อมาเปรียบเทียบ คือ AM1-BCC, Del-Re, formal, Gasteiger-Huckel, Gasteiger-Marsili, Huckel, MMFF และ Pullman โดยจาก

การทดลองพบว่า ประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย Gasteiger-Huckel (MM) มีความใกล้เคียงกับค่าที่ได้จากเอกซเรย์มากที่สุดสำหรับฐานข้อมูลที่มีโครงสร้างสารขนาดใหญ่ (รูปที่ 3) สำหรับฐานข้อมูลที่มีโครงสร้างสารขนาดเล็ก ประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย AM1-BCC (semi-empirical) จะมีค่าใกล้เคียงกับข้อมูลทางเอกซเรย์มากที่สุด ทำให้สรุปได้ว่าวิธีแบบ Semi-empirical จะใช้งานได้ดีหากฐานข้อมูลที่จะคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลมีโครงสร้างของสารขนาดเล็ก



รูปที่ 3 แสดงค่า RMSD ของประจู่อะตอมที่คำนวณด้วยวิธีต่างกัน

ในปี ค.ศ. 2013 Hostas และคณะ [30] ได้ทำการทดสอบเปรียบเทียบประจู่อะตอมที่คำนวณด้วยวิธี PM7 กับประจู่อะตอมที่คำนวณด้วยตระกูล PMX เนื่องจาก PM7 ได้ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อแก้ไขข้อด้อยที่พบจาก PM6 ในเรื่องของ non-covalent interaction เช่น อันตรกิริยาแผ่กระจาย (dispersion interaction), พันธะไฮโดรเจน (Hydrogen bond) และพันธะฮาโลเจน (Halogen bond) โดยใช้ฐานข้อมูลที่มีขนาดใหญ่เพื่อทำการยืนยัน ผลการทดสอบพบว่า ประจู่อะตอม PM6 ที่พัฒนาเป็นตัวล่าสุดอย่าง PM6-D3H4X ให้ผลการทดลองที่ดีที่สุด และประจู่อะตอม PM7 ให้ผลการทดลองที่ไม่ดีเท่าไรนัก ซึ่งผู้วิจัยได้นำข้อมูลนี้ไปพัฒนาประจู่อะตอม PM7 ต่อไป

ในปี พ.ศ. 2017 Bouhadiba และคณะ [31] ได้มีการศึกษาระบบ Host-Guest ระหว่าง บีต้าไซโคลเดกทรีน ( $\beta$ -cyclodextrin,  $\beta$ -CD) กับกรดอะมิโนไทโรซีน (tyrosine) ใช้วิธี Semi-empirical ในการพิจารณา โดยมีประจู่อะตอมดังนี้ PM7, PM6-DH2, PM6-D3H4m ONIOM2 hybrid B3LYP และ DFT จากผลจากการทดลองพบว่าวิธีแบบ Semi-empirical PM7 สามารถทำนายการเกิด encapsulation ได้แม่นยำกว่า ONIOM2 และ DFT และยังใช้เวลาในการคำนวณที่น้อยกว่า ทำให้สรุปได้ว่าวิธีแบบ semi-empirical PM7 สามารถใช้ในการทำนายการเกิด encapsulation ของ tyrosine ซึ่งเป็นงานในทาง Supramolecular ได้



#### 1.4 วัตถุประสงค์

ทดสอบเปรียบเทียบผลของการใช้ประจําอะตอมที่แตกต่างกัน 3 ชนิด คือ PM7, PM6 และ PM6-D3H4 ที่มีต่อความถูกต้องในการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลระหว่างตัวรับกับตัวยับยั้งด้วยโปรแกรม AutoDock Vina

#### 1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ได้ข้อมูลแนวทางการเลือกวิธีคำนวณประจําอะตอมที่เหมาะสมสำหรับการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลด้วยโปรแกรม AutoDock Vina



## บทที่ 2

### การทดลอง

#### 2.1 อุปกรณ์และเครื่องมือที่เกี่ยวข้อง

##### 2.1.1 คอมพิวเตอร์

##### 2.1.1.1 เครื่องคอมพิวเตอร์ส่วนบุคคล (personal computer)

##### 2.1.2 โปรแกรมที่เกี่ยวข้อง

2.1.2.1 VEGA ZZ เป็นโปรแกรมทาง molecular modeling ที่ช่วยในการเตรียมไฟล์รูปแบบต่าง ๆ

2.1.2.2 OpenBabel เป็นโปรแกรมสำหรับแปลงไฟล์ และใช้กำหนดตำแหน่งจุดกึ่งกลางของตัวยับยั้งให้อยู่ที่จุดกำเนิด

2.1.2.3 MOPAC 2016 เพื่อคำนวณประจุมอดของโครงสร้างตัวยับยั้งและโปรตีน

2.1.2.4 AutoDock Tools (ADT)

2.1.2.5 AutoDock Vina

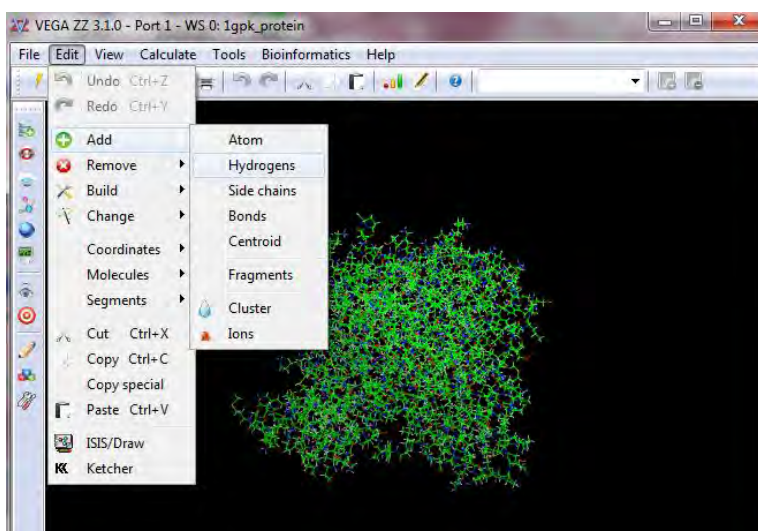
2.1.3 ฐานข้อมูลของโปรตีน เลือกใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูล PDBbind [32] ซึ่งมีสารเชิงซ้อนระหว่างโปรตีนกับตัวยับยั้งจำนวน 182 คู่

#### 2.2 ขั้นตอนและวิธีการทดลอง

##### 2.2.1 การเตรียมโครงสร้างของตัวรับ

- เปิดไฟล์โครงสร้างของโปรตีนซึ่งในที่นี้ทำหน้าที่เป็นตัวรับจากฐานข้อมูล PDBbind ด้วยโปรแกรม VEGA ZZ

- ทำการเติม Hydrogen atom เข้าไปในโครงสร้าง ดังแสดงในรูปที่ 4



#### รูปที่ 4 การใช้โปรแกรม VEGA ZZ เพื่อเติมอะตอมไฮโดรเจนเข้าในโครงสร้างของโปรตีน

- บันทึกไฟล์เป็นนามสกุล .mop (MOPAC file format)
- ใช้โปรแกรม Notepad เปิดไฟล์นามสกุล .mop แก้ข้อความในบรรทัดแรกให้เป็น 1SCF XXX PRTCHAR MOZYME โดย XXX คือคำสั่งสำหรับจำนวนประจุ่มอะตอมแต่ละชนิด ซึ่งในงานวิจัยนี้จะจำนวนประจุ่มอะตอม 3 ชนิด ดังนั้น คำสั่งนี้จะ เป็น PM6, PM6-D3H4 และ PM7
- จำนวนประจุ่มอะตอมของโปรตีนด้วยโปรแกรม MOPAC 2016 เมื่อการคำนวณเสร็จสิ้นจะได้ไฟล์นามสกุล .arc และ .out
- เปิดไฟล์ .arc ที่ได้จากขั้นตอนก่อนหน้าด้วยโปรแกรม VEGA ZZ แล้วบันทึกไฟล์ในรูปแบบ .mol2
- เปิดไฟล์ .mol2 ที่ได้จากขั้นตอนก่อนหน้าด้วยโปรแกรม ADT แล้วบันทึกไฟล์ในรูปแบบ .pdbqt

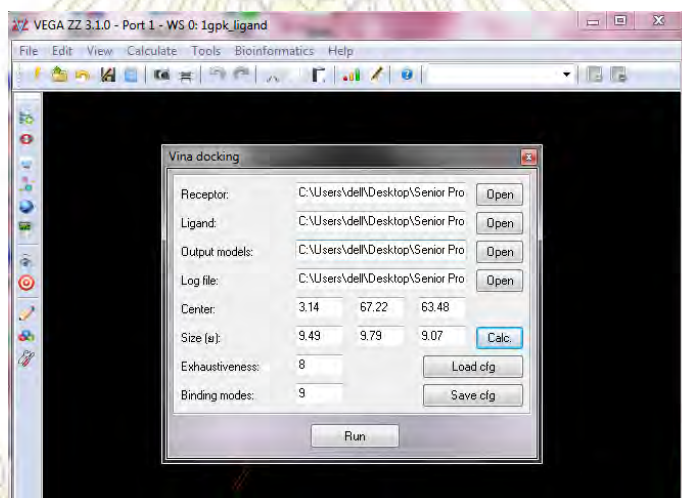
#### 2.2.2 การเตรียมโครงสร้างของตัวรับ

- เปิดไฟล์โครงสร้างของตัวรับที่มาจากฐานข้อมูล PDBbind ด้วยโปรแกรม OpenBabel ทำการแปลงรูปแบบของไฟล์จาก .mol2 ให้เป็น .mop โดยเลือกตัวเลือก center coordinates เพื่อตั้งให้จุดกึ่งกลางของตัวรับอยู่ที่จุดศูนย์กลาง
- ใช้โปรแกรม Notepad เปิดไฟล์นามสกุล .mop แก้ข้อความในบรรทัดแรกให้เป็น 1SCF XXX PRTCHAR MOZYME โดย XXX คือคำสั่งสำหรับจำนวนประจุ่มอะตอมแต่ละชนิด ซึ่งในงานวิจัยนี้จะจำนวนประจุ่มอะตอม 3 ชนิด ดังนั้น คำสั่งนี้จะ เป็น PM6, PM6-D3H4 และ PM7
- จำนวนประจุ่มอะตอมของโปรตีนด้วยโปรแกรม MOPAC 2016 เมื่อการคำนวณเสร็จสิ้นจะได้ไฟล์นามสกุล .arc และ .out

- เปิดไฟล์ .arc ที่ได้จากขั้นตอนก่อนหน้าด้วยโปรแกรม VEGA ZZ แล้วบันทึกไฟล์ในรูปแบบ .mol2
- เปิดไฟล์ .mol2 ที่ได้จากขั้นตอนก่อนหน้าด้วยโปรแกรม ADT ทำการตั้งค่า parameters ต่าง ๆ ของตัวยับยั้ง เช่น ตำแหน่งที่เป็นศูนย์กลางการหมุนของตัวยับยั้ง จำนวนพันธะที่สามารถหมุนได้ จำนวนพันธะที่หมุนไม่ได้ แล้วบันทึกเป็นไฟล์ในรูปแบบ .pdbqt

### 2.2.3 การคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล

- เปิดไฟล์โครงสร้างตัวยับยั้งที่มาจากฐานข้อมูล PDBbind ด้วยโปรแกรม VEGA ZZ เพื่อคำนวณจุดศูนย์กลางของโมเลกุล รวมทั้งขนาดของโมเลกุลตามแกน x, y และ z
- ระบุขนาดและตำแหน่งของกล่องที่ใช้กำหนดบริเวณการค้นหาให้ครอบคลุมบริเวณเข้าจับ (binding site) ของโปรตีน เพื่อให้โปรแกรม AutoDock Vina ทำการคำนวณค้นหาตำแหน่งที่ของตัวยับยั้งเฉพาะภายในกล่องนี้เท่านั้น
- ระบุไฟล์โครงสร้างของโปรตีนและตัวยับยั้งที่เตรียมได้จากข้อ 2.2.1 และ 2.2.2 (ไฟล์นามสกุล .pdbqt)
- กด Run เพื่อเริ่มทำการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล ดังแสดงในรูปที่ 5



รูปที่ 5 แสดงการกำหนดขอบเขตของการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลให้ครอบคลุมบริเวณเข้าจับของโปรตีน

### 2.2.4 การวิเคราะห์ผลการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล

- เปิดไฟล์โครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างโปรตีนและตัวยับยั้งที่มาจากฐานข้อมูล PDBbind ซึ่งเป็นโครงสร้างที่ได้จากการทดลอง ทำการเปลี่ยนสีของตัวยับยั้งให้เป็นสีชมพู
- ทำการเปิดไฟล์ตัวยับยั้งที่ได้จากการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลทั้ง 3 ประจุ่ม โดยทำการกำหนดให้มีสีที่แตกต่างกัน เช่น PM7 ใช้สีฟ้า, PM6 ใช้สีเขียว และ PM6-D3H4 ใช้สีเหลือง ดังแสดงในรูปที่ 6 ก็จะ

สามารถเห็นความแตกต่างของรูปแบบการเข้าจับที่ใช้ประจุอะตอมที่แตกต่างกันเทียบกับโครงสร้างทางการทดลอง



**รูปที่ 6** เปรียบเทียบโครงสร้างเอกซเรย์ (สีชมพู) กับโครงสร้างการเข้าจับที่คำนวณโดยใช้ประจุอะตอม PM7 (สีฟ้า), PM6 (สีเขียว) และ PM6 D3H4 (สีเหลือง)

- ค่าความ RMSD ของโครงสร้างตัวยับยั้งที่คำนวณได้จากประจุอะตอมแต่ละชนิดเทียบกับโครงสร้างทางการทดลอง โดยใช้โปรแกรม rmsd cal ซึ่งจะต้องเข้าสู่ command prompt และพิมพ์คำสั่ง python rmsdxyz.py 1a30x.xyz 1a307.xyz โดยไฟล์ 1a30x.xyz คือโครงสร้างจากการทดลอง และไฟล์ 1a307.xyz คือไฟล์ที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ประจุ PM7 ดังแสดงในรูปที่ 7

```

C:\Users\del11>cd rmsd
D:\RMSD>python rmsdxyz.py 1a30x.xyz 1a307.xyz
Normal RMSD: 9.67456961674
Kabsch RMSD: 3.61703723185
D:\RMSD>_

```

**รูปที่ 7** การคำนวณค่า RMSD เพื่อบอกความใกล้เคียงของตำแหน่งของตัวยับยั้งที่มาจากเอกซเรย์เทียบกับตำแหน่งของตัวยับยั้งที่คำนวณประจุอะตอมที่ต่างกัน

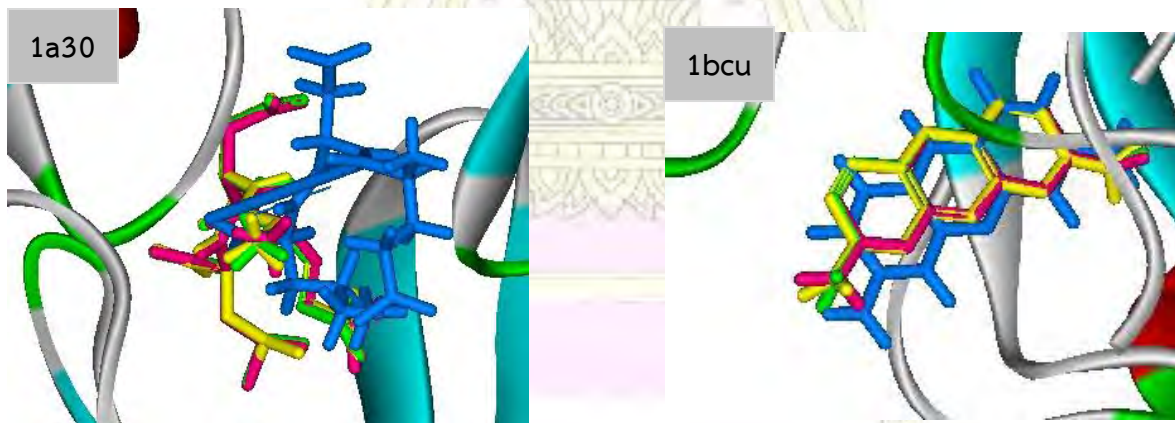
### บทที่ 3

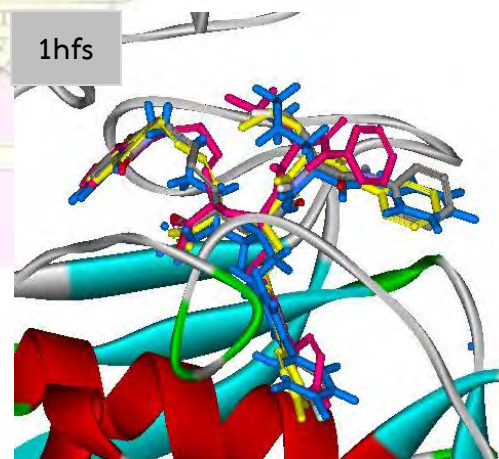
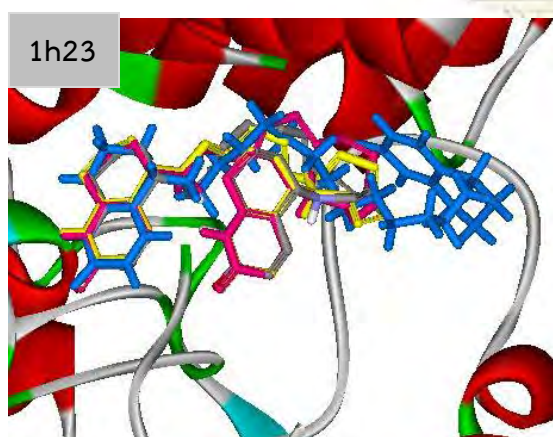
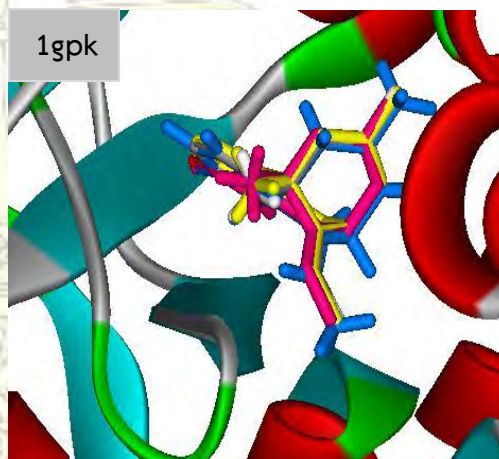
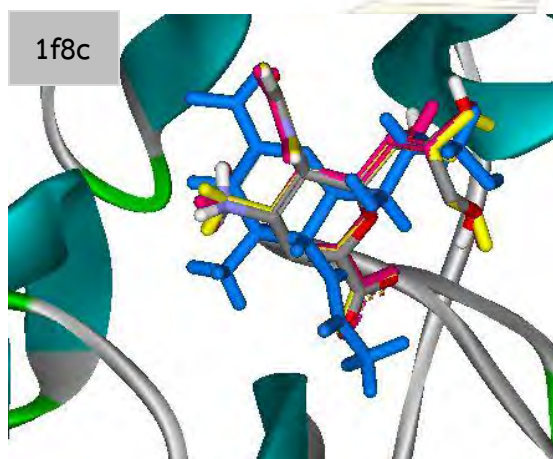
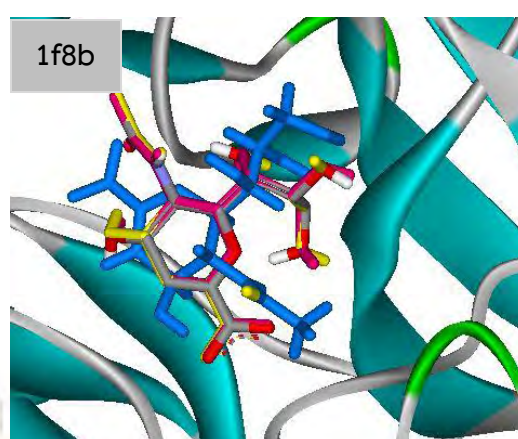
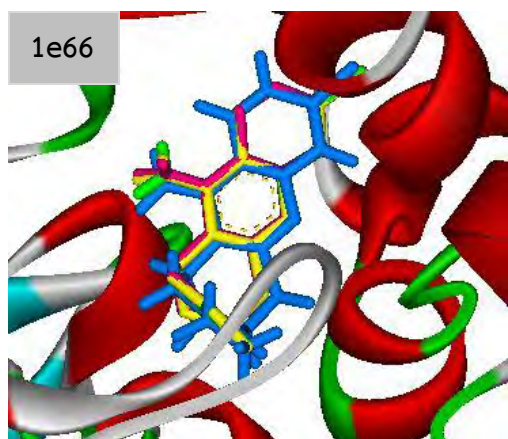
#### ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง

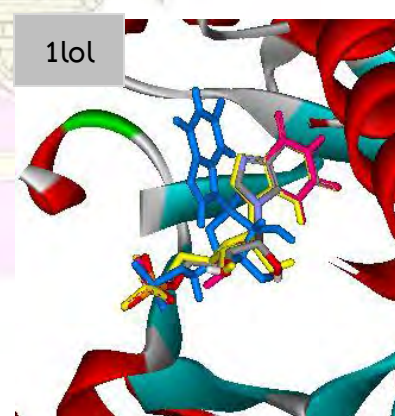
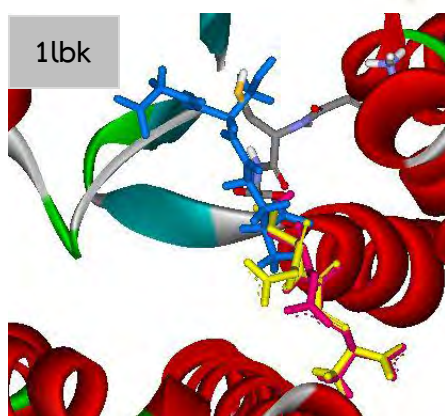
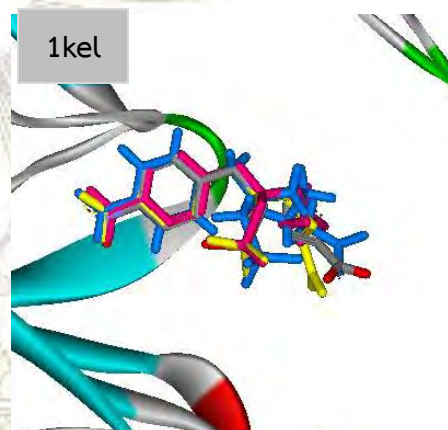
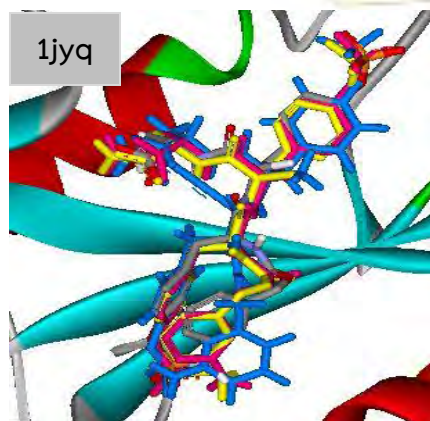
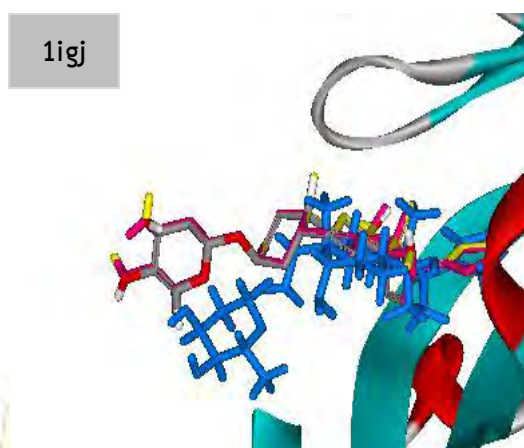
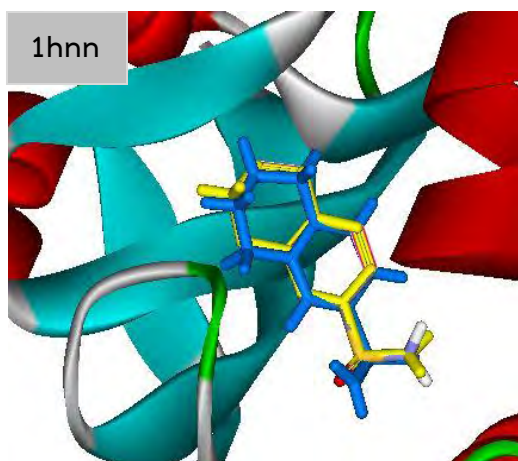
จากการทดสอบผลของการคำนวณประจู่อะตอมที่แตกต่างกันต่อความถูกต้องในการคำนวณหาตำแหน่งการเข้าจับของตัวยับยั้ง โดยใช้ประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย PM7, PM6 และ PM6-D3H4 มาคำนวณเพื่อให้ได้มาซึ่งตำแหน่งการเข้าจับของตัวยับยั้ง และเทียบตำแหน่งการเข้าจับที่คำนวณด้วยประจู่อะตอมข้างต้นกับตำแหน่งของตัวยับยั้งที่มาจากโครงสร้างทางเอกซเรย์ โดยใช้โปรแกรม AutoDock Vina ในการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลของโครงสร้างสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างโปรตีนกับตัวยับยั้งทั้งหมด 182 โครงสร้างจากฐานข้อมูล PDBbind

#### 3.1 การเปรียบเทียบตำแหน่งของตัวยับยั้งที่คำนวณด้วยประจู่อะตอมแบบ Semi-empirical เทียบกับตัวยับยั้งที่มาจากเอกซเรย์

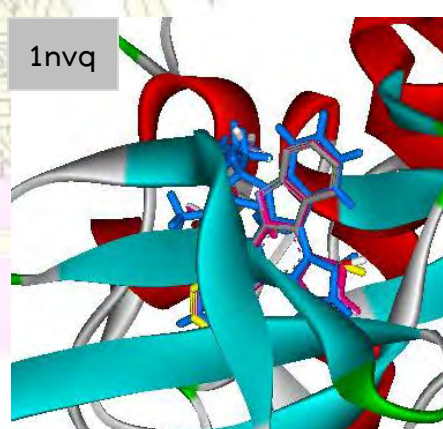
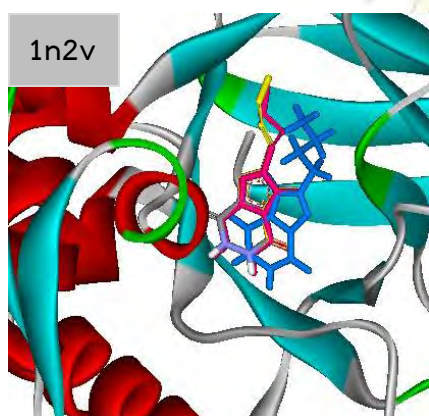
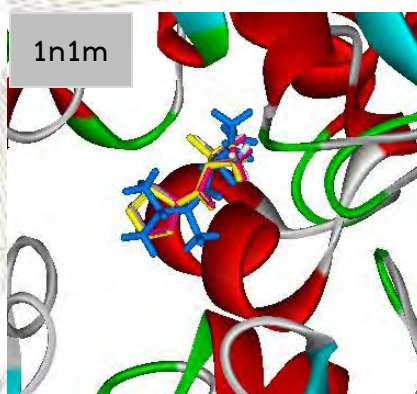
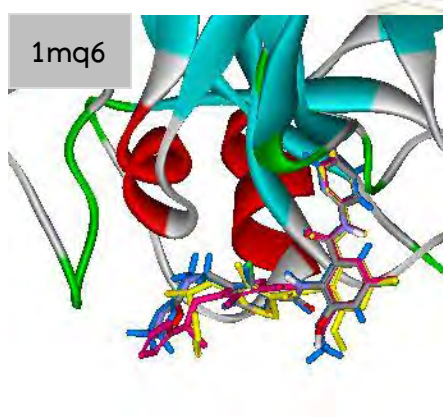
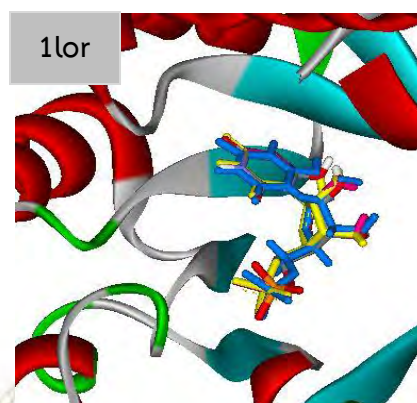
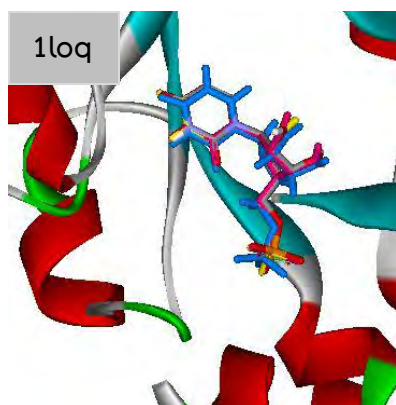
**รูปที่ 8** แสดงโครงสร้างการเข้าจับกันระหว่างโปรตีนแต่ละชนิดกับตัวยับยั้งที่คำนวณด้วยประจู่อะตอม PM7 (สีชมพู), PM6 (สีเขียว) และ PM6-D3H4 (สีเหลือง) เทียบกับโครงสร้างทางเอกซเรย์ของตัวยับยั้ง (สีฟ้า) ณ บริเวณ active site ของโปรตีนแต่ละชนิด

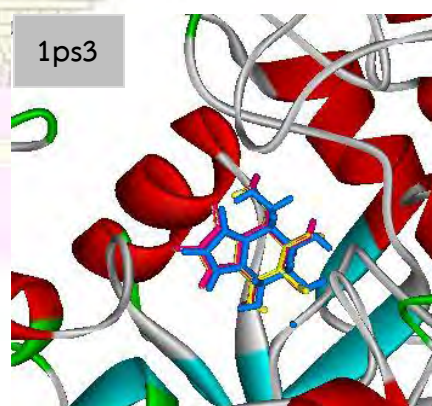
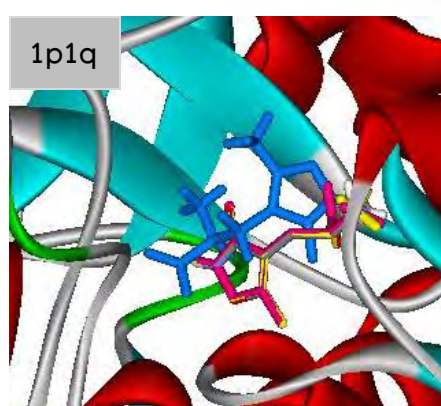
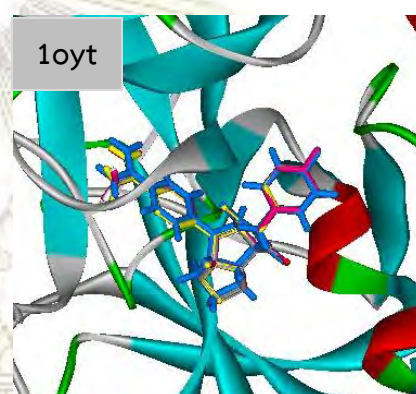
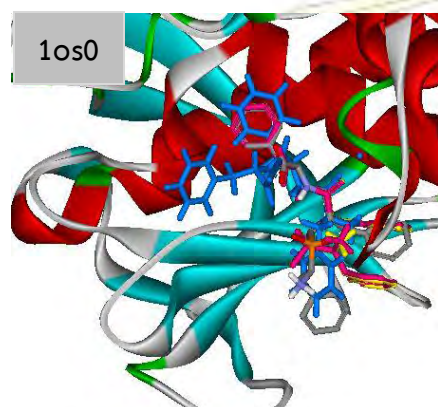
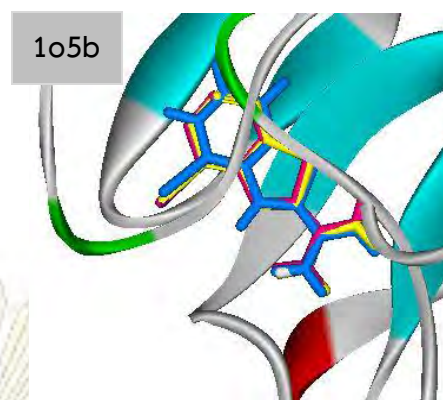
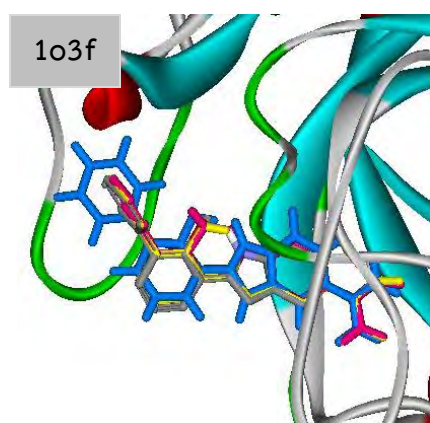


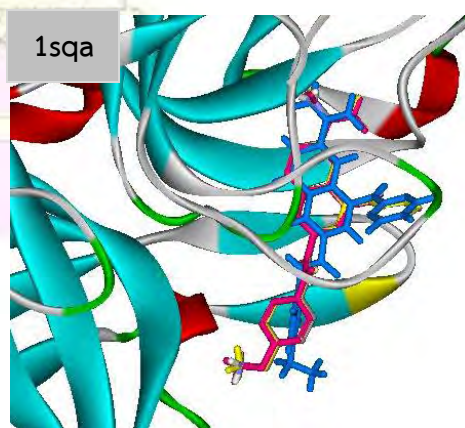
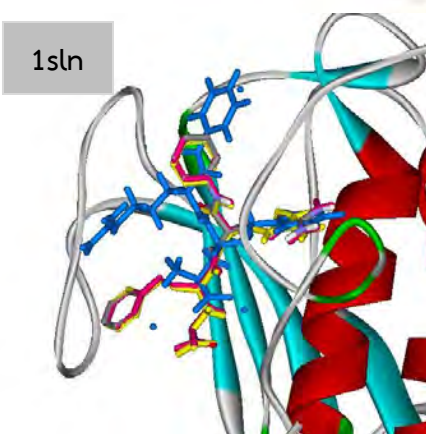
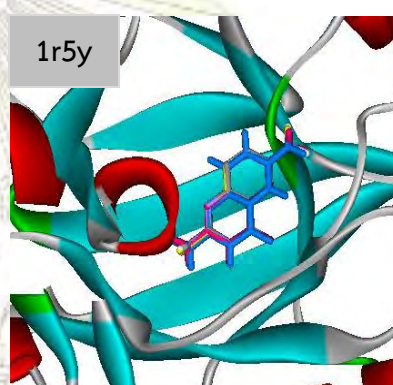
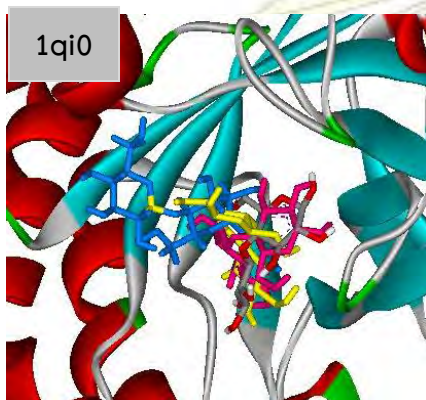
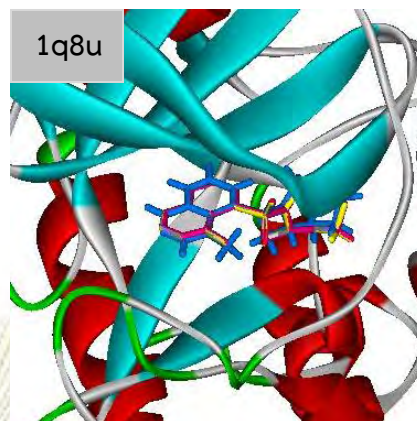
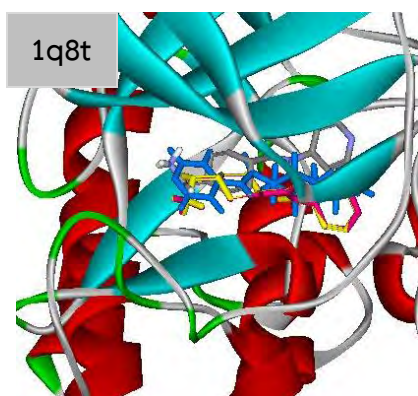


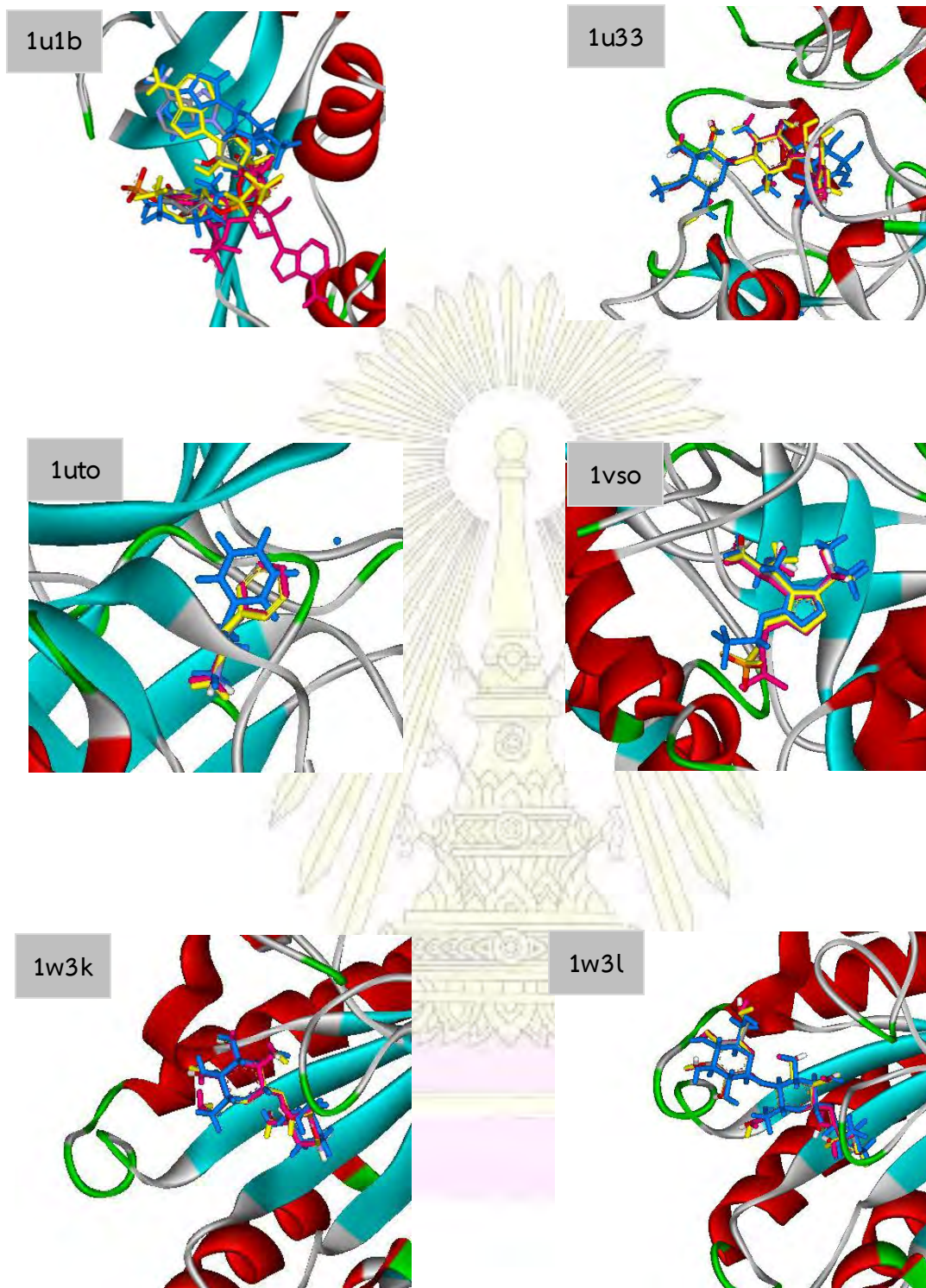


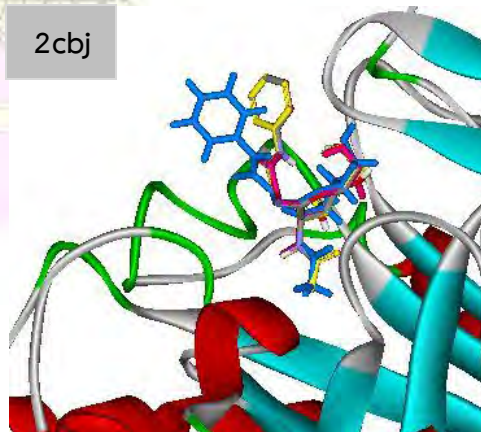
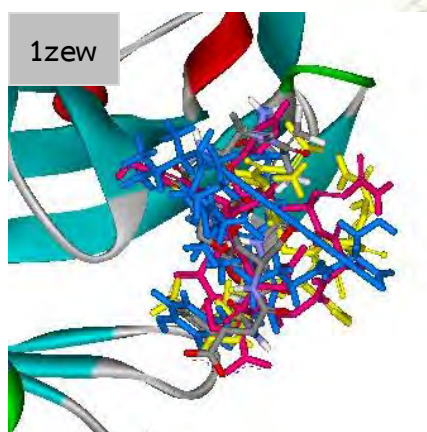
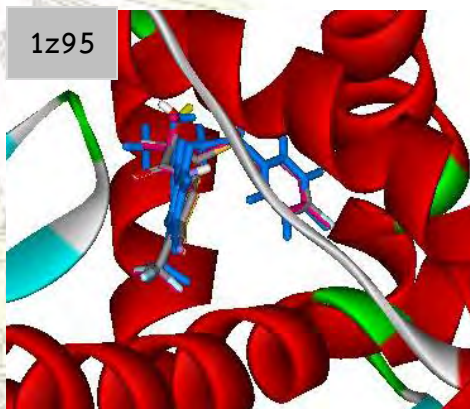
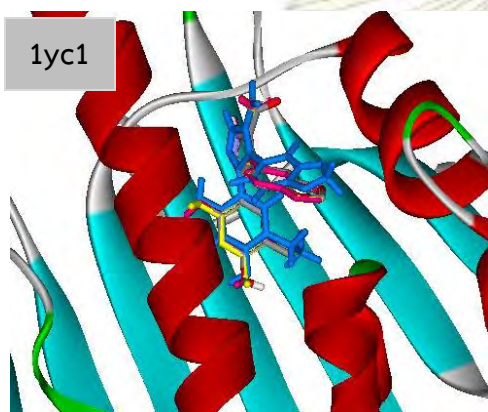
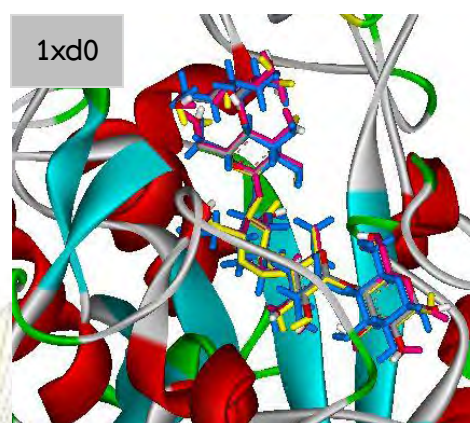
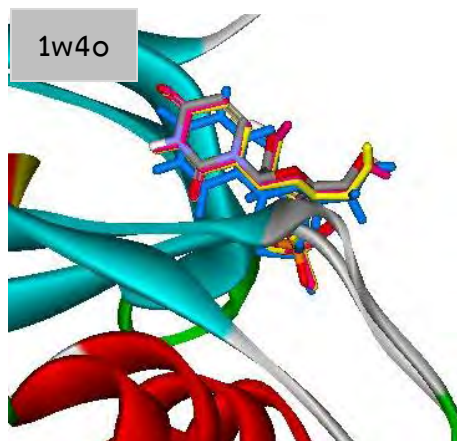


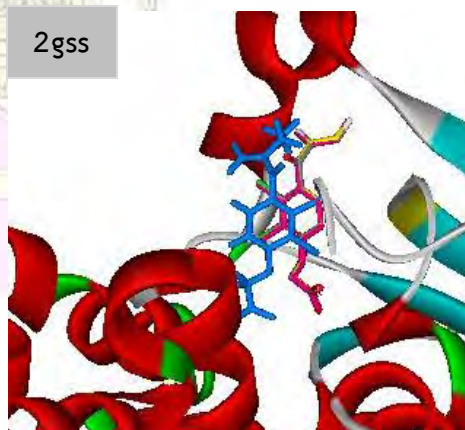
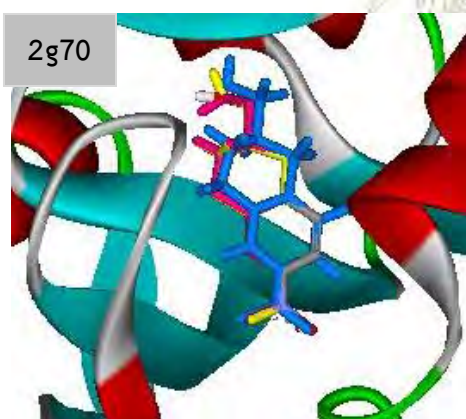
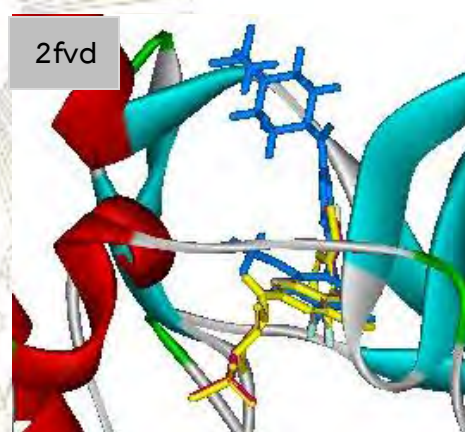
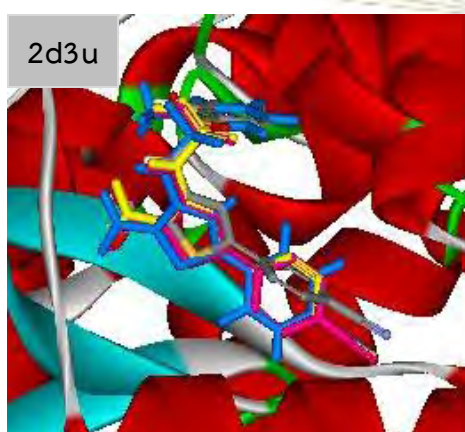
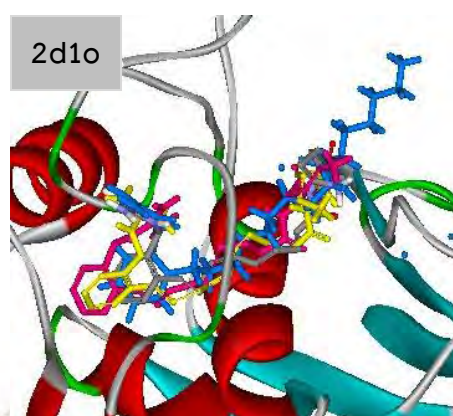
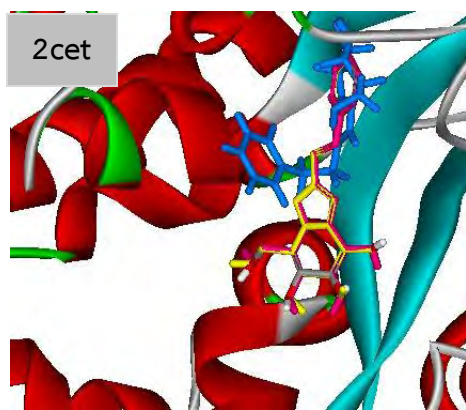


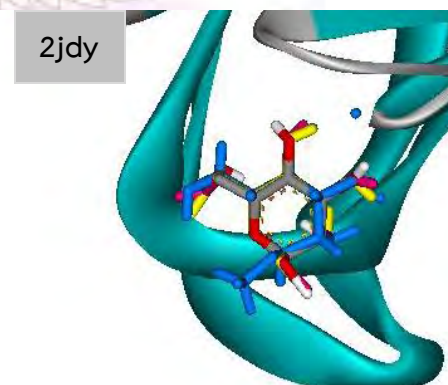
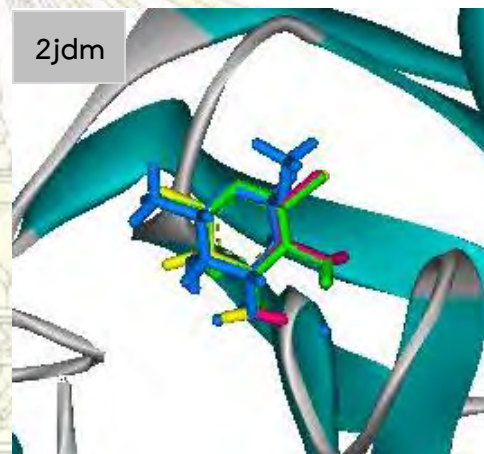
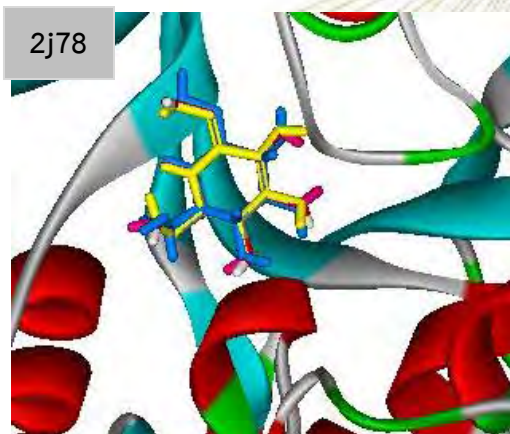
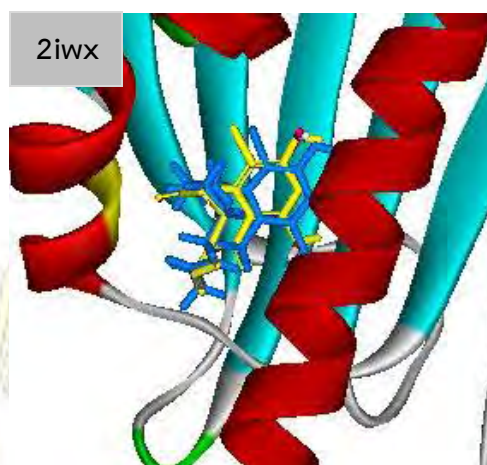
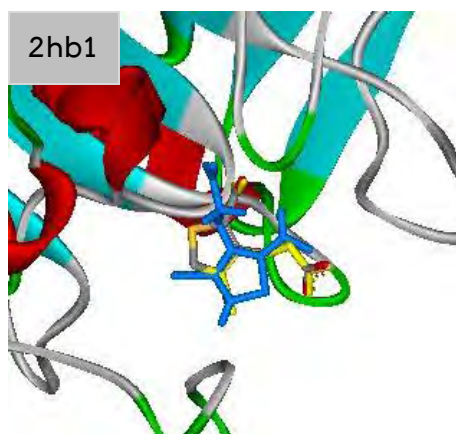


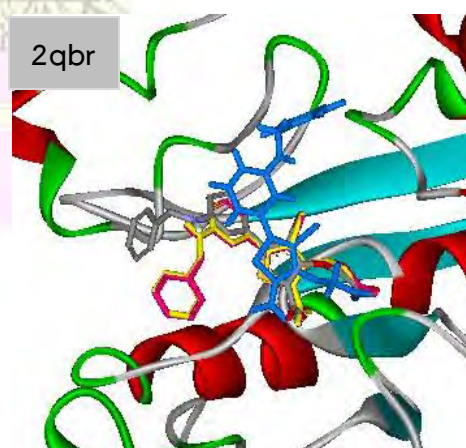
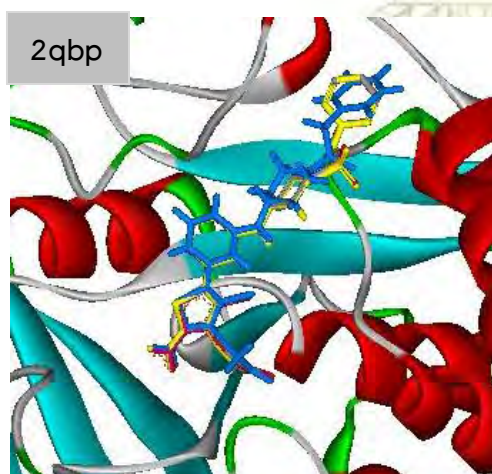
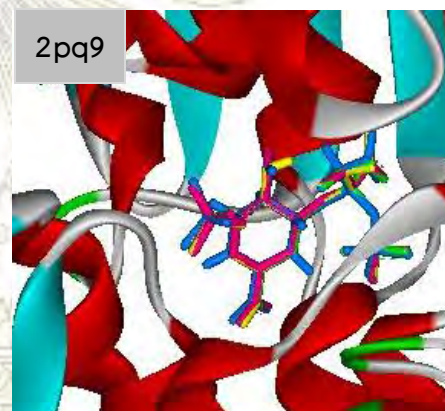
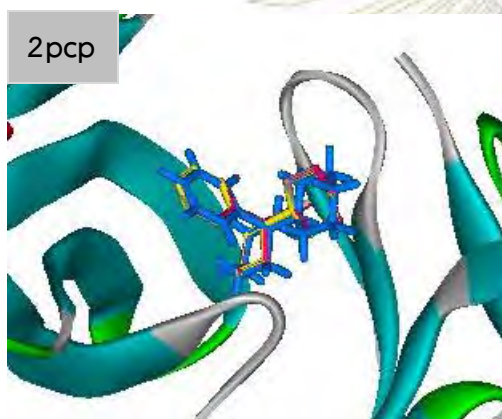
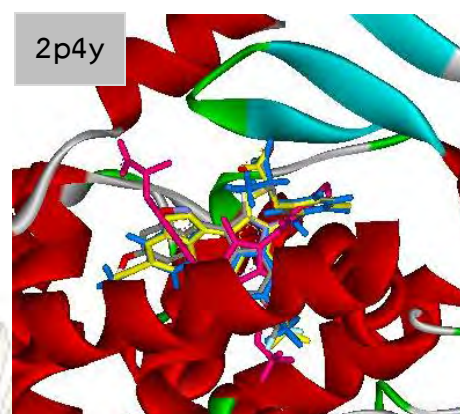
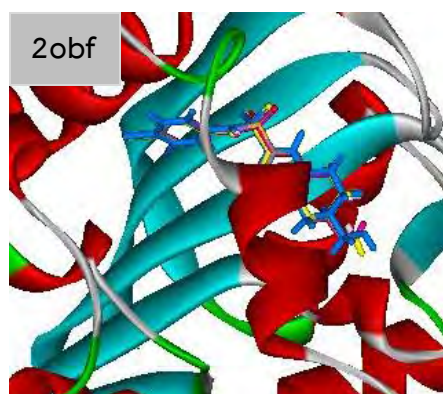




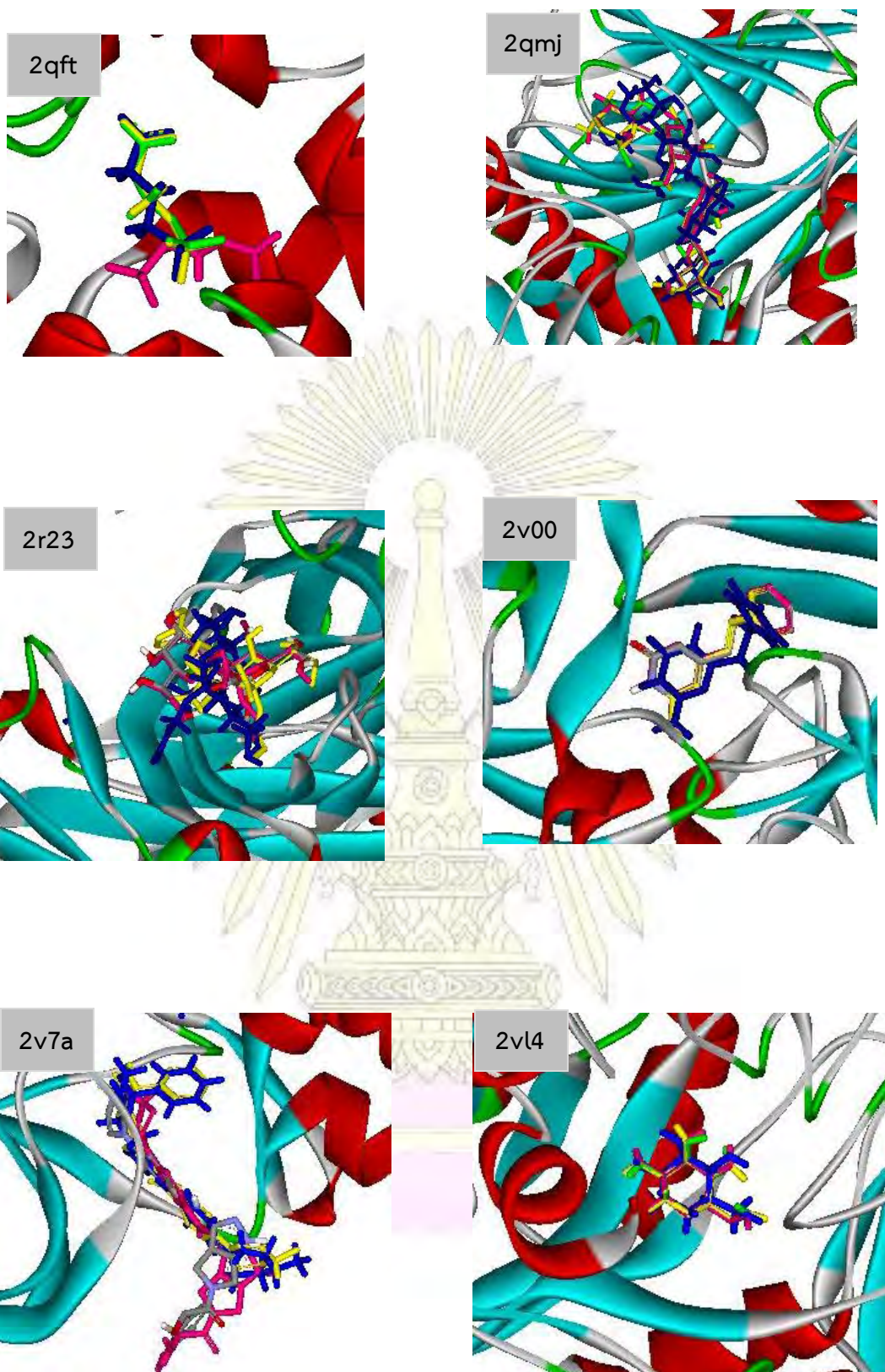


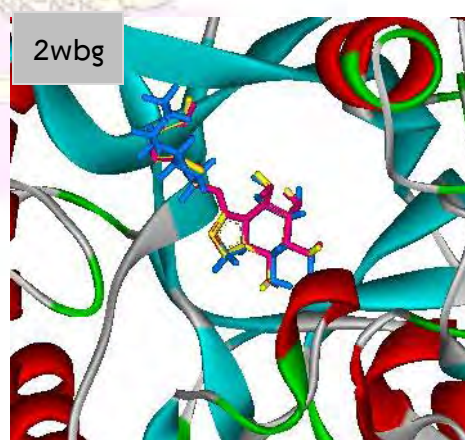
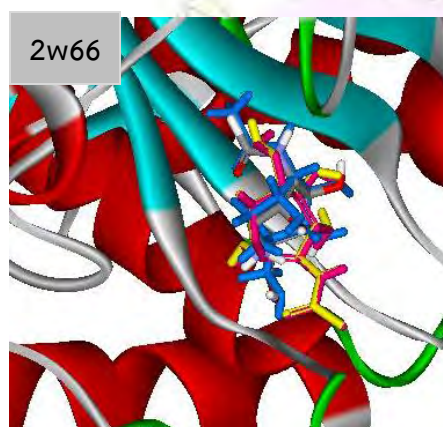
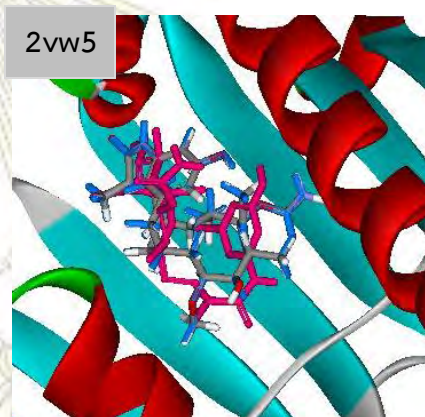
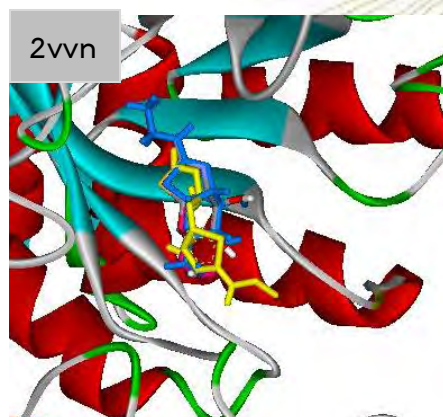
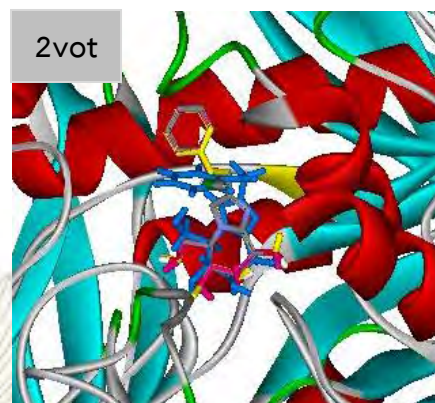
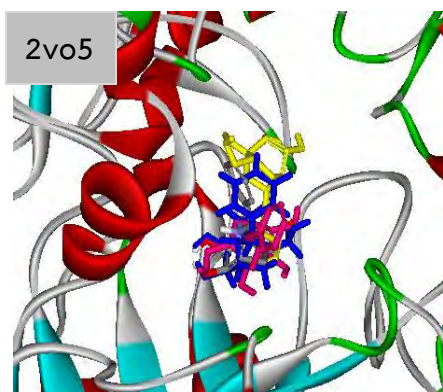


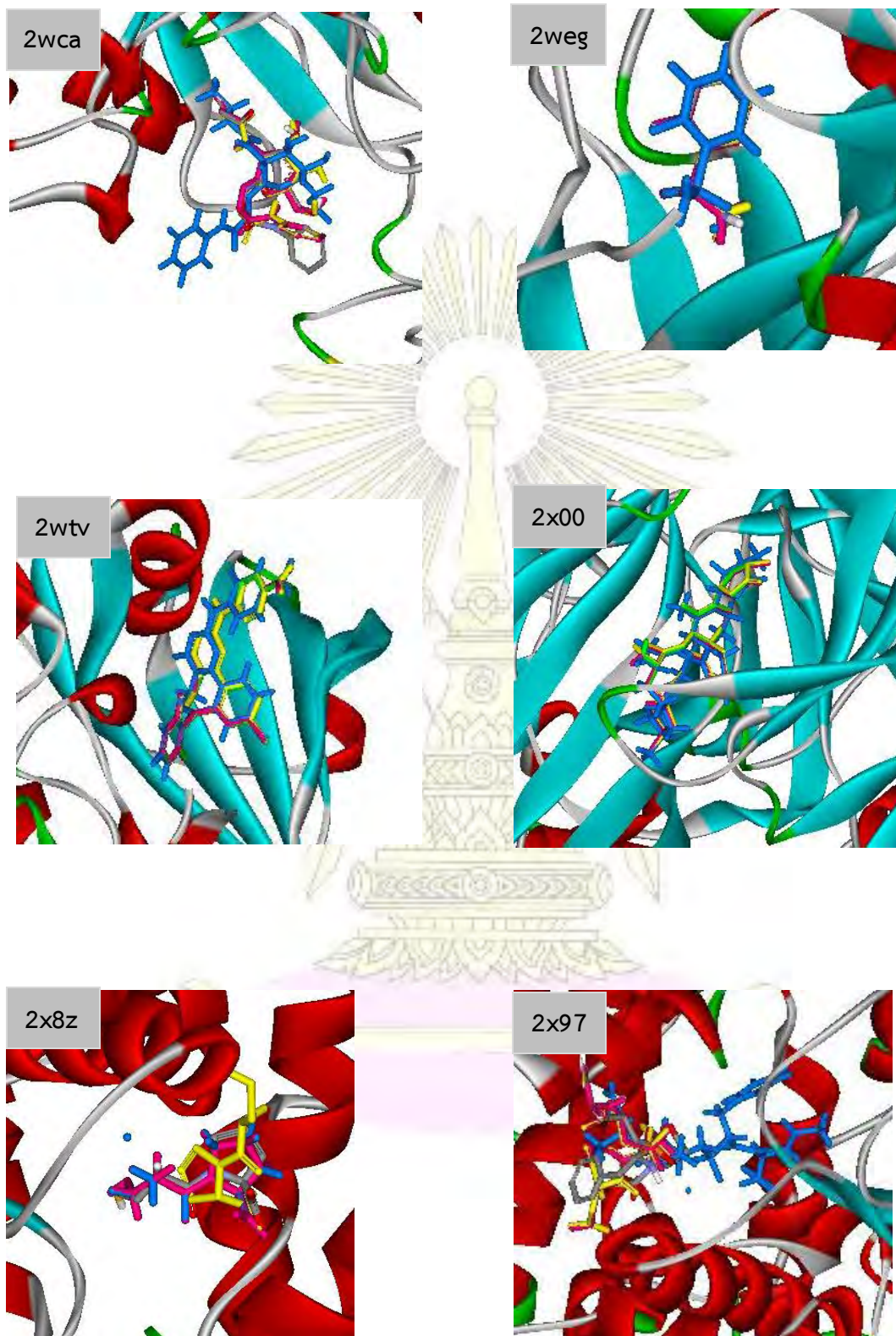


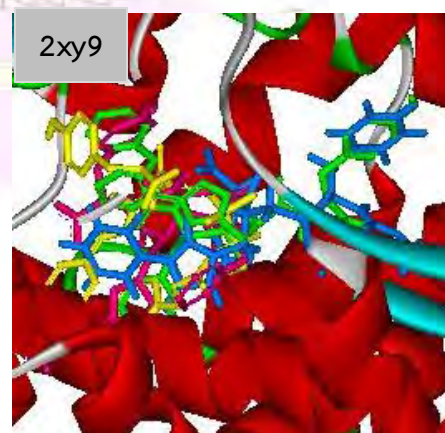
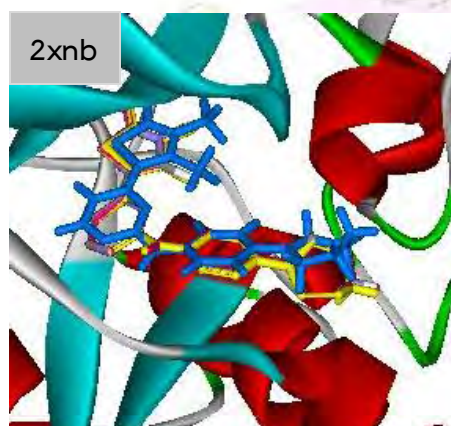
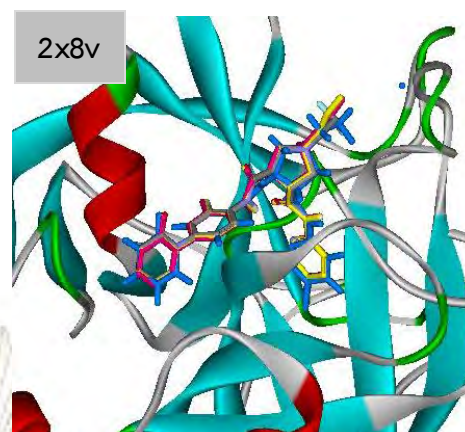
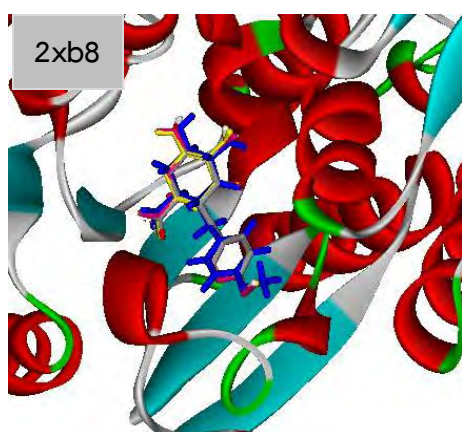


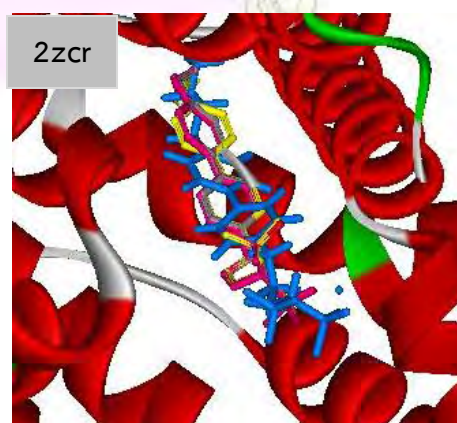
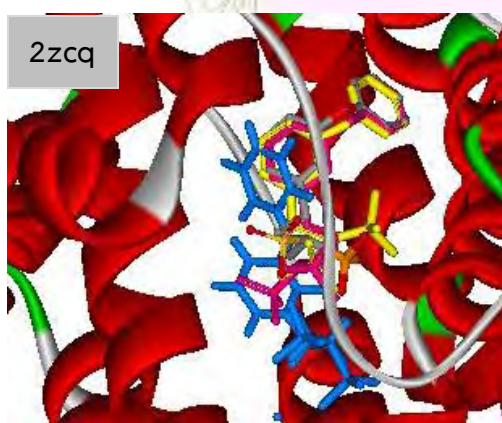
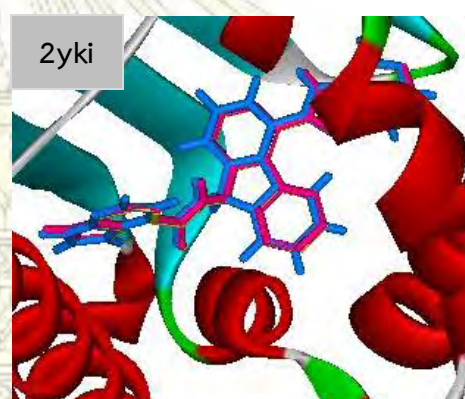
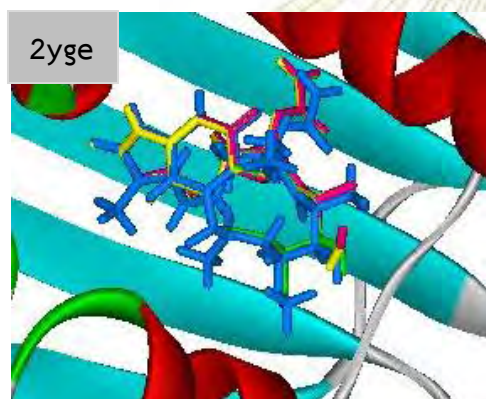
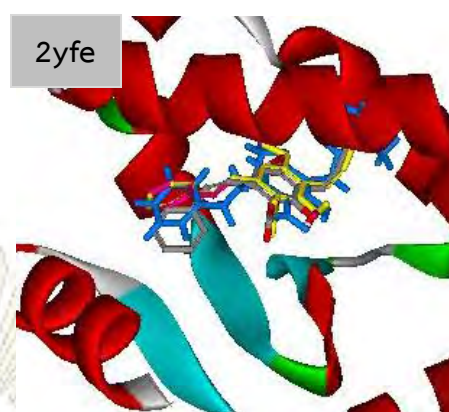
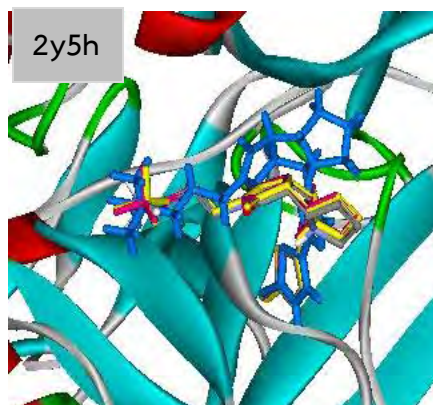


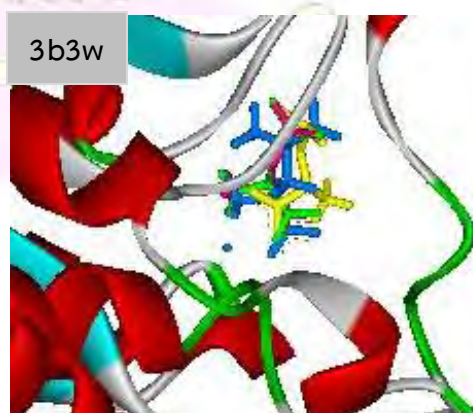
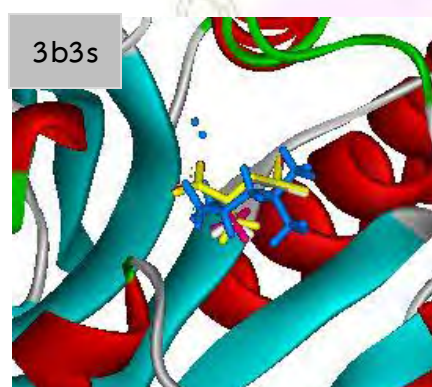
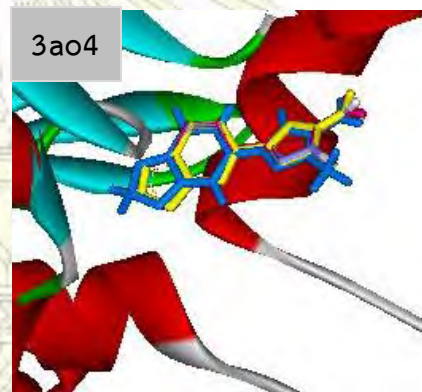
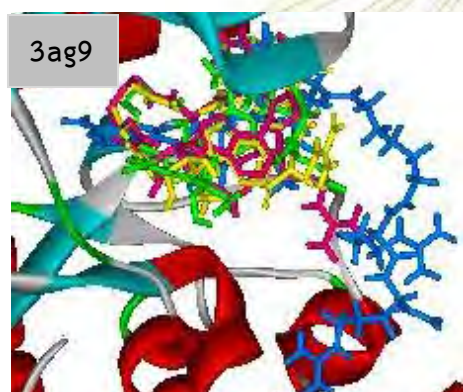
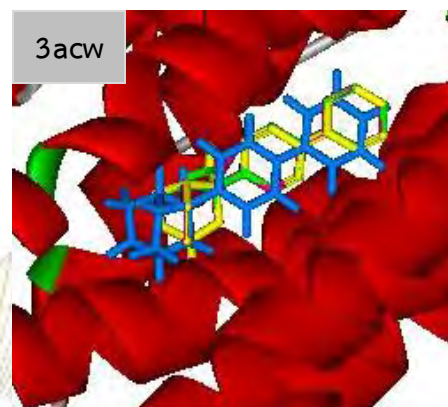
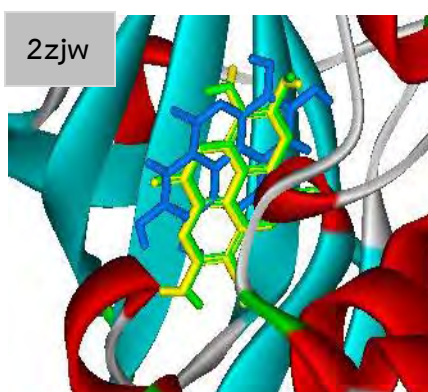


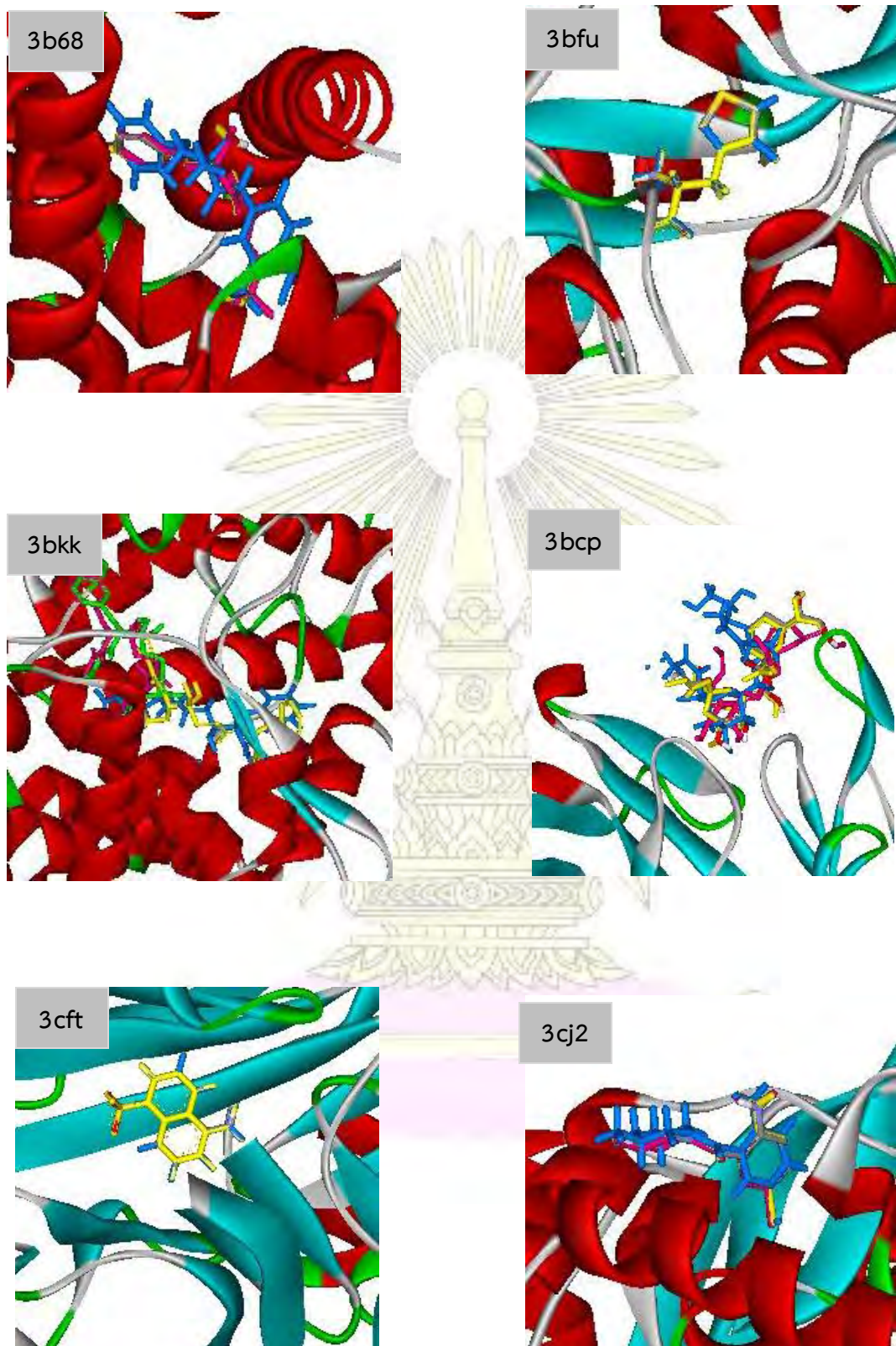


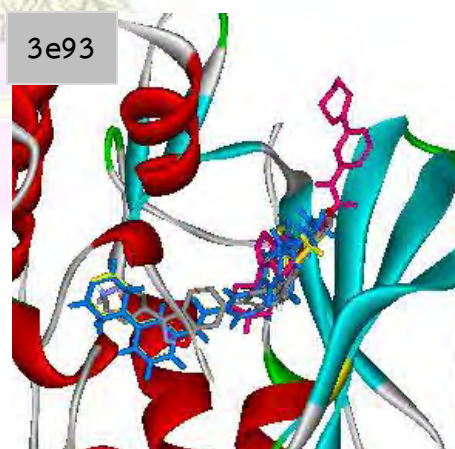
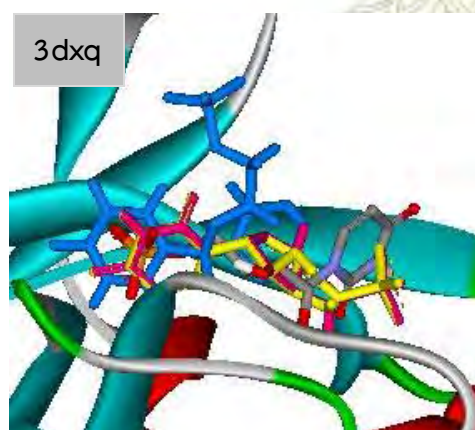
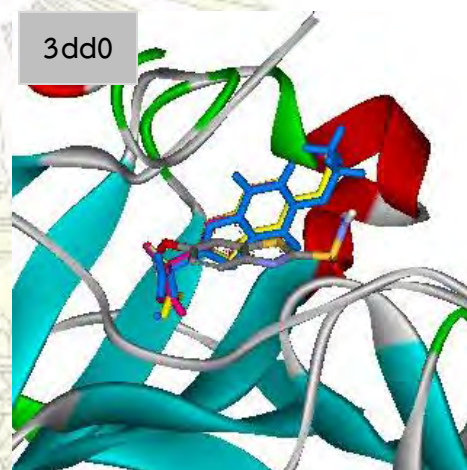
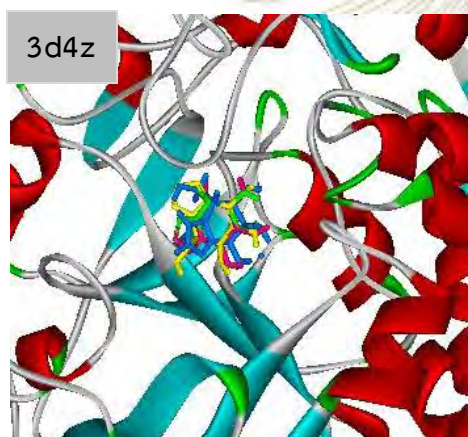
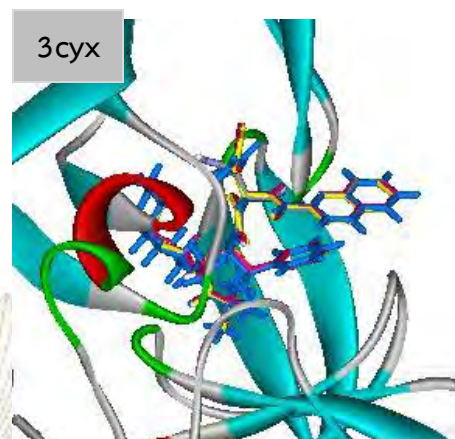
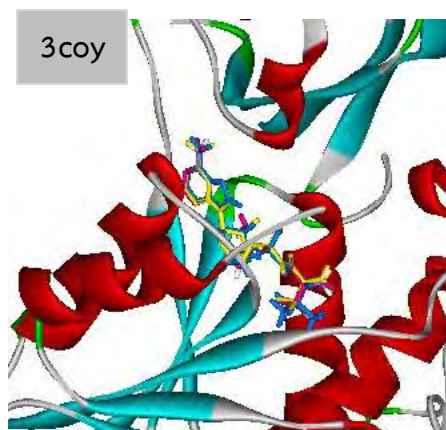




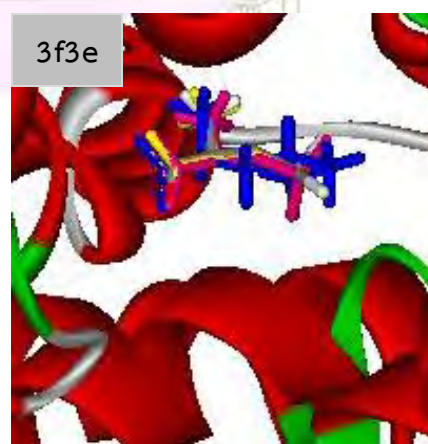
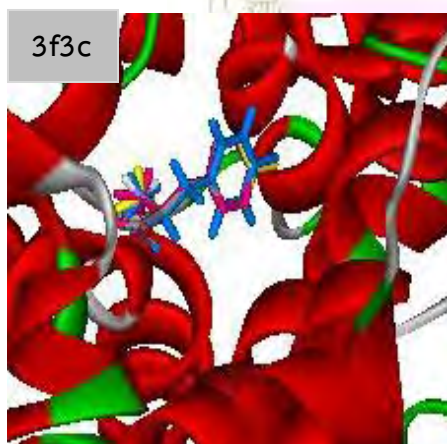
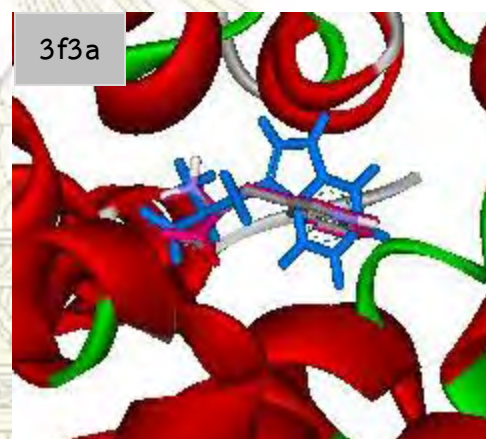
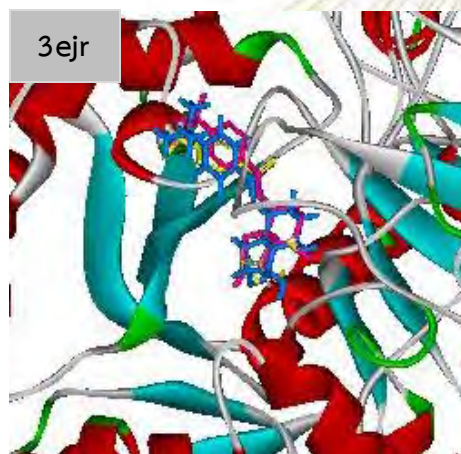
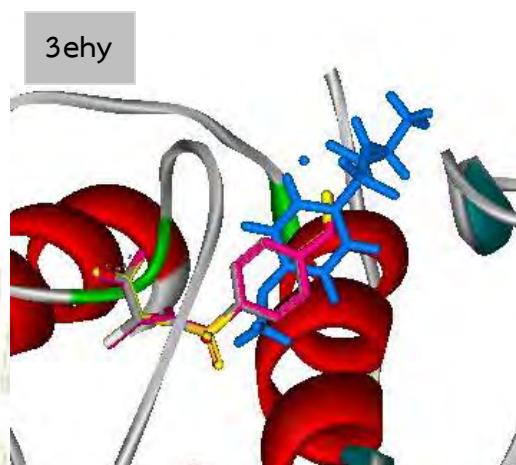
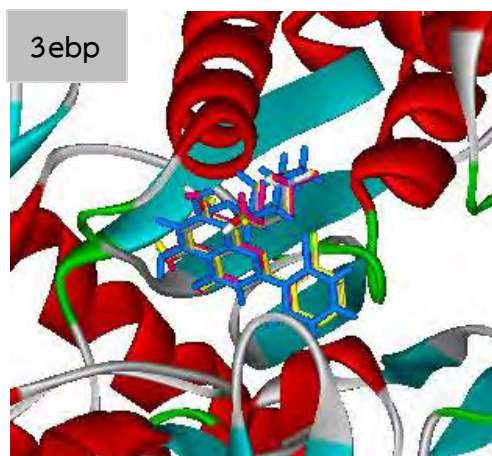


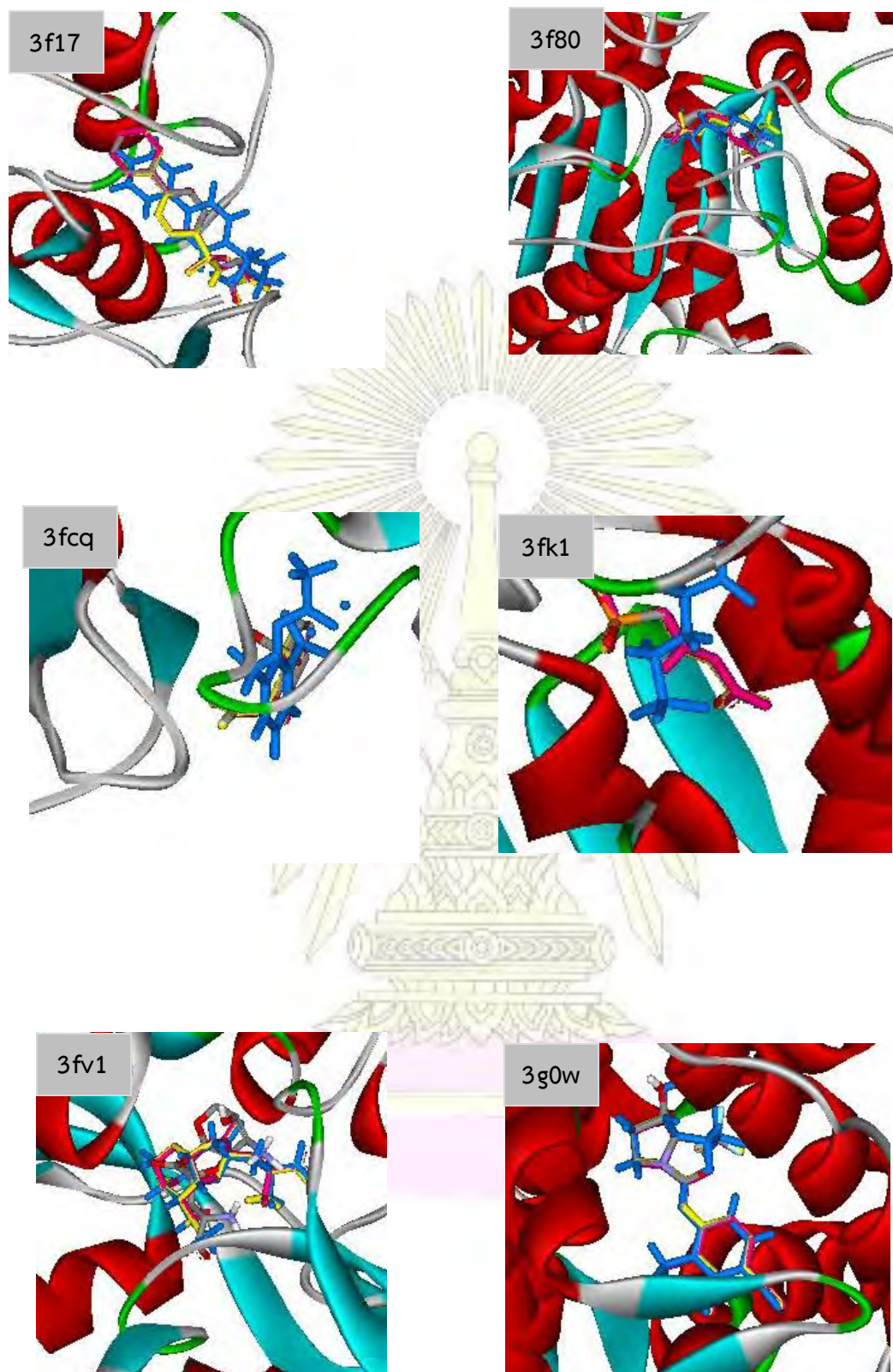


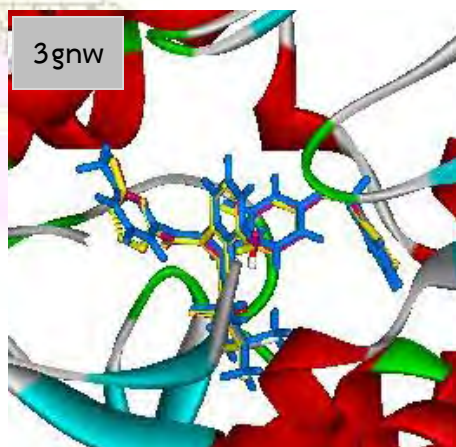
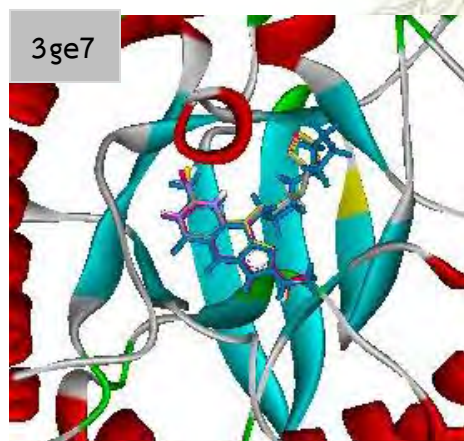
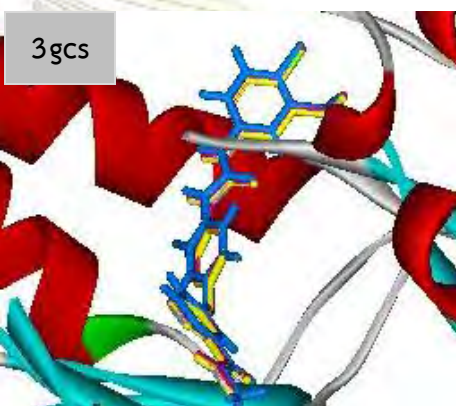
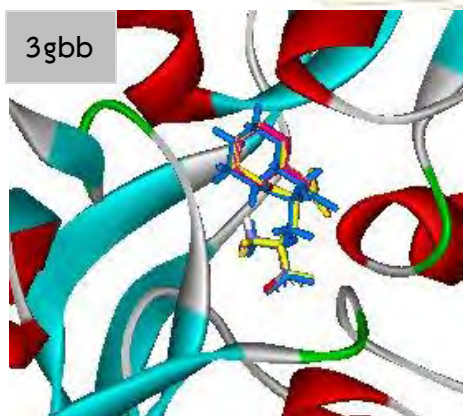
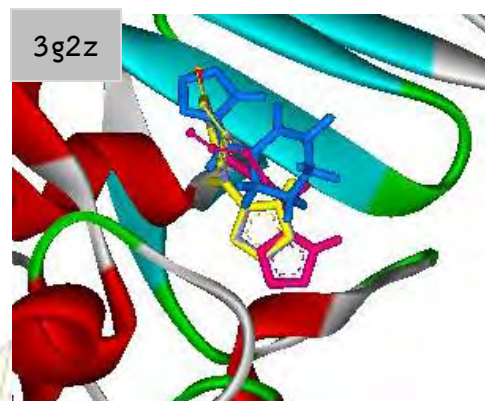


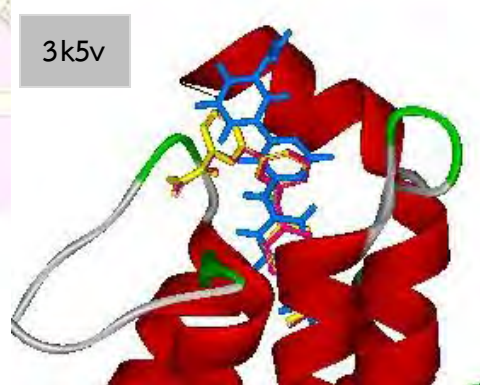
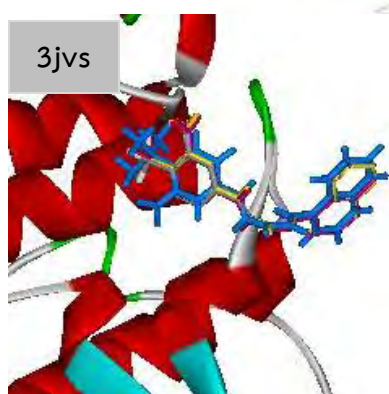
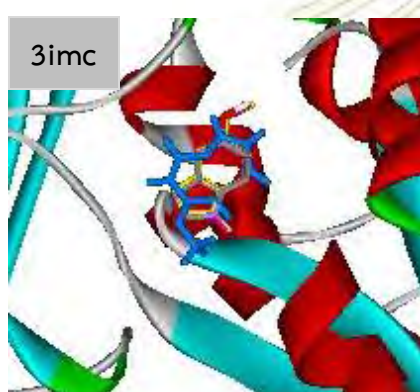
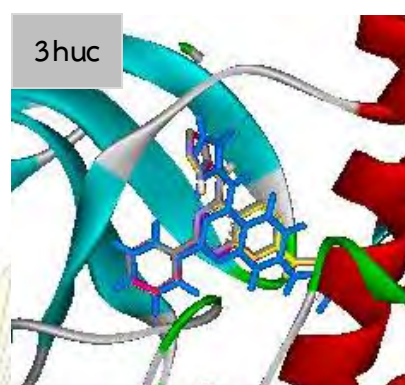
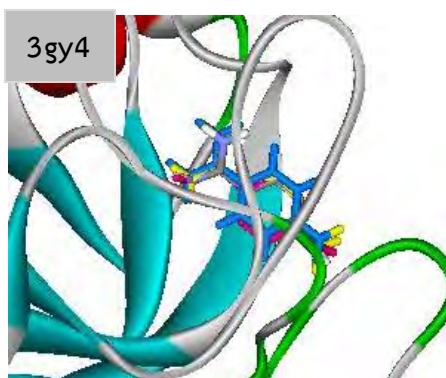


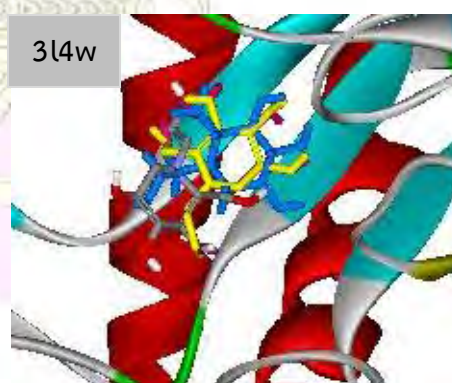
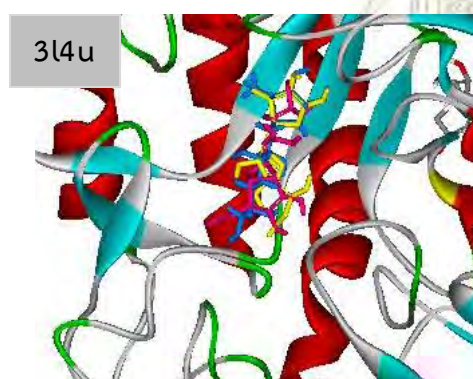
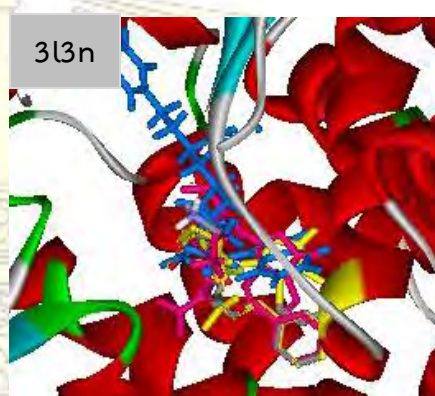
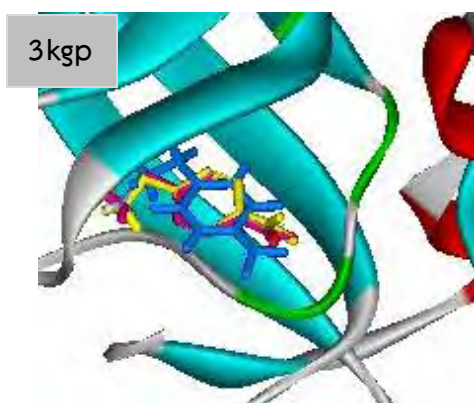


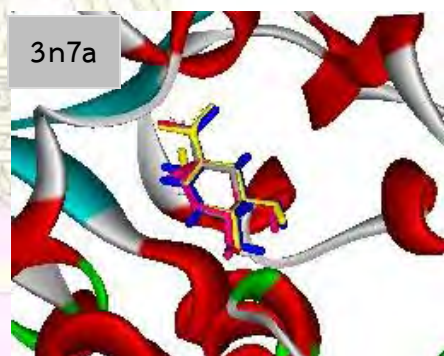
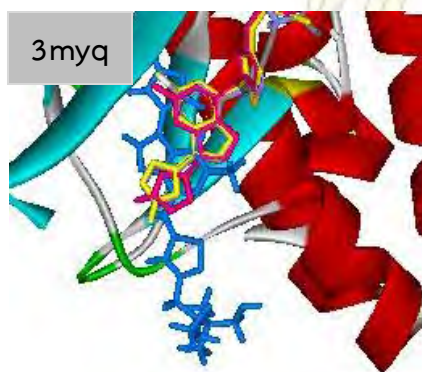
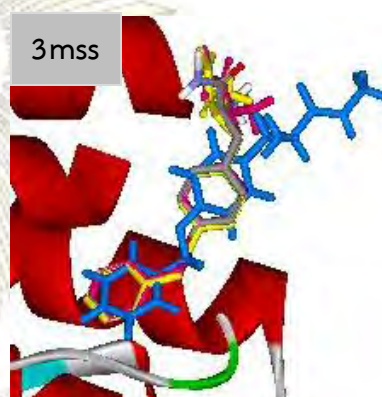
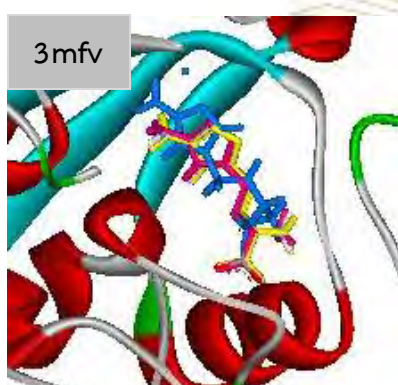
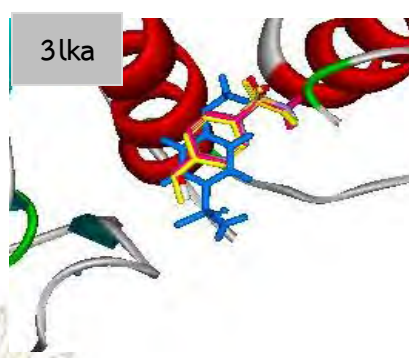
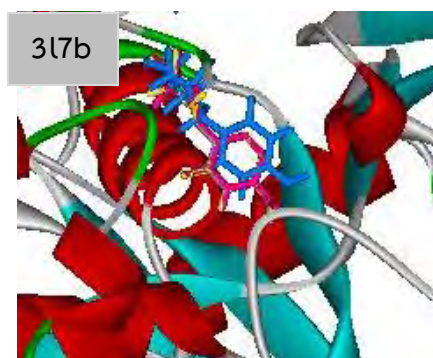


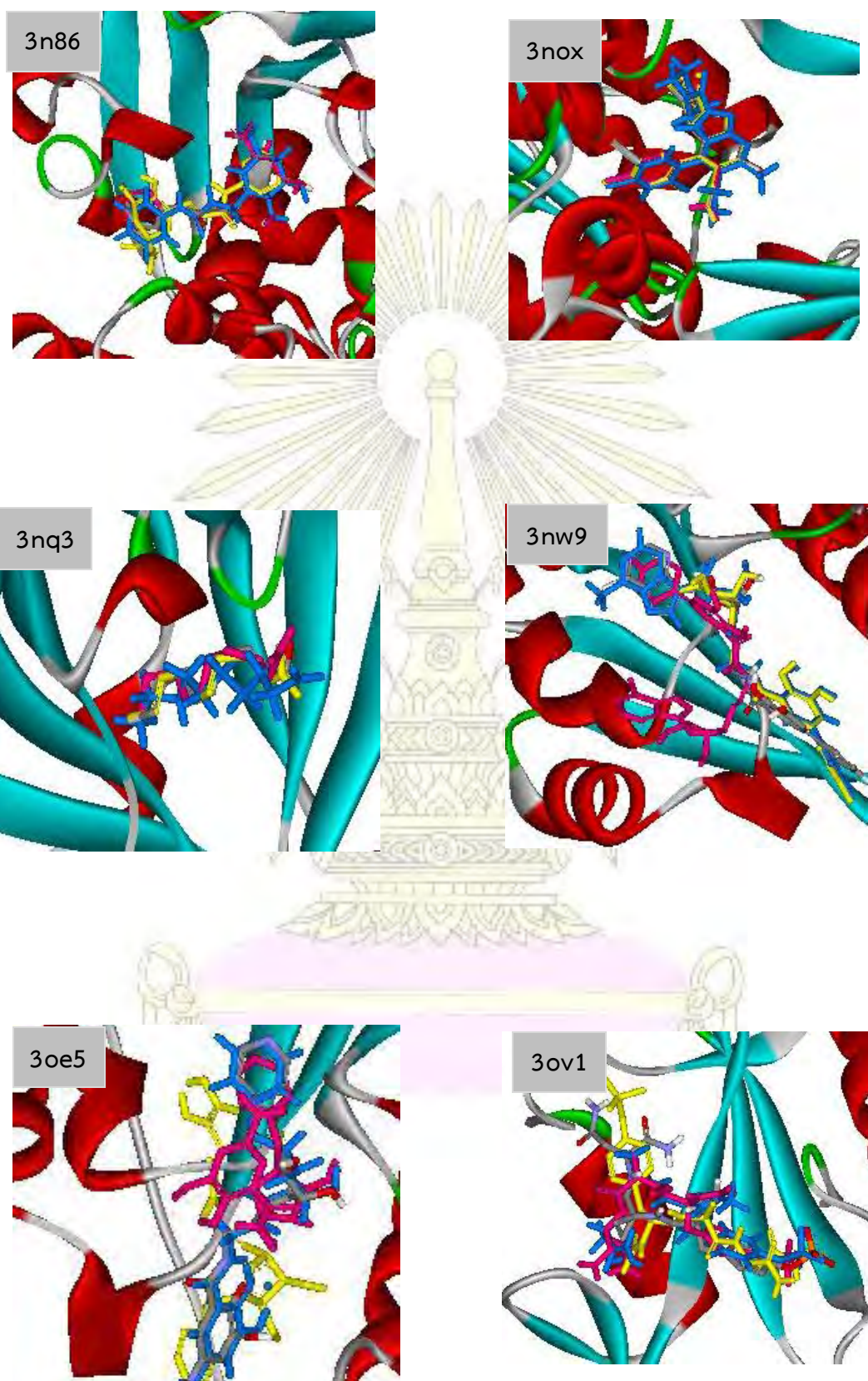


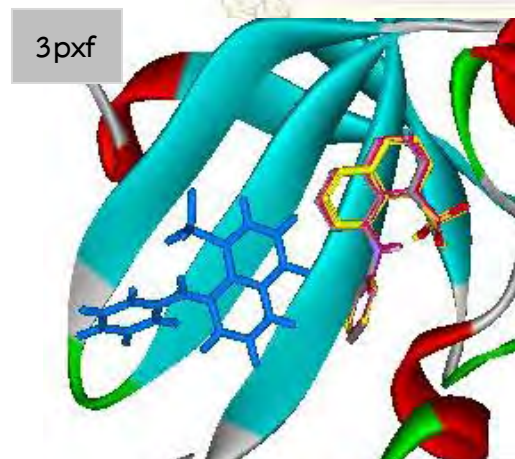
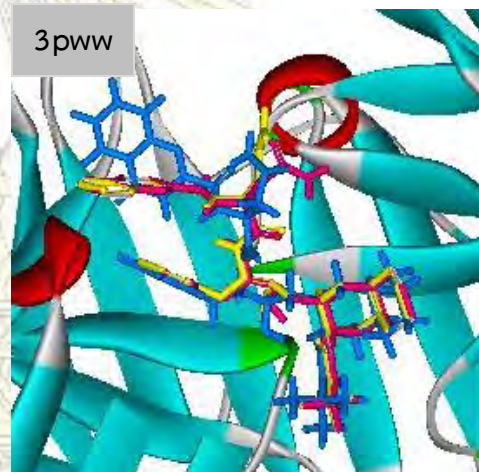
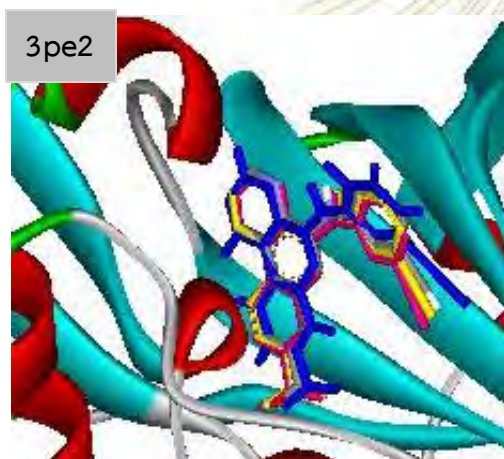
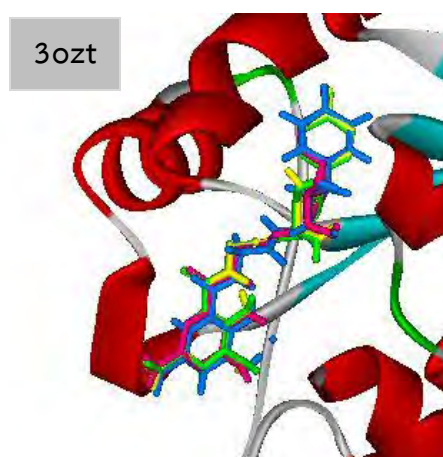
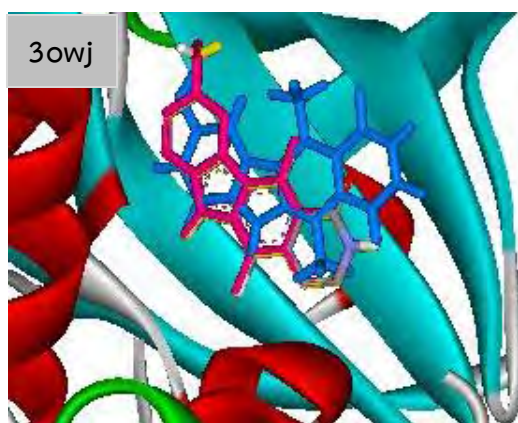




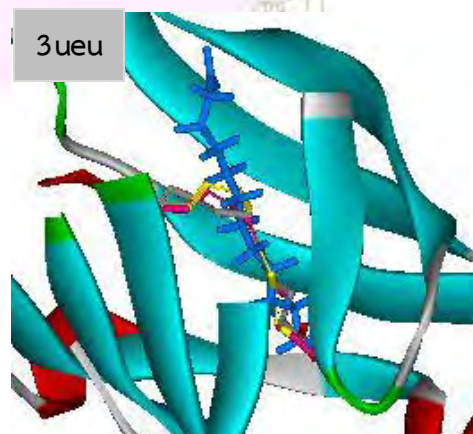
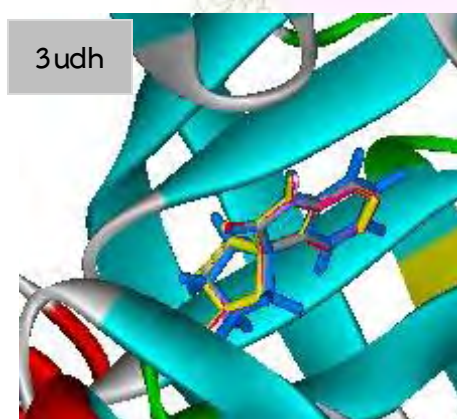
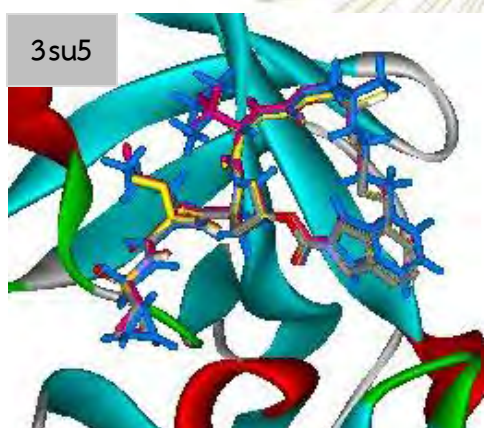
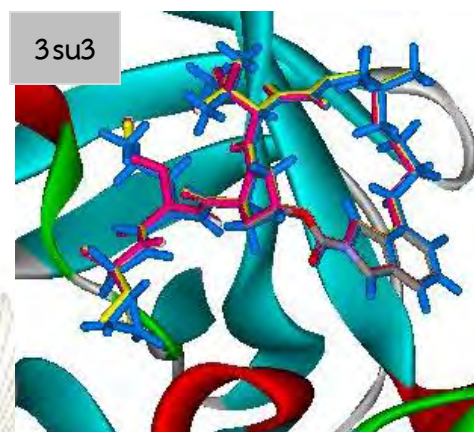
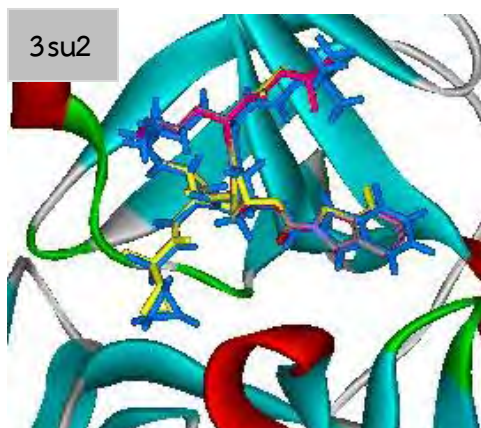


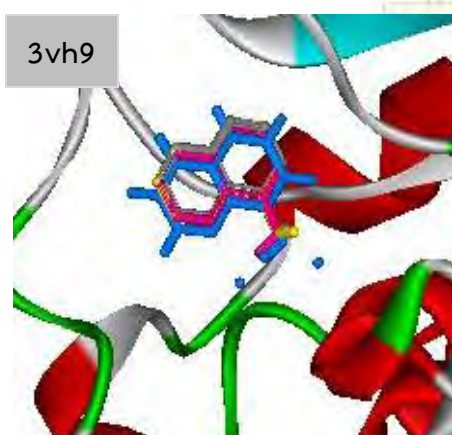
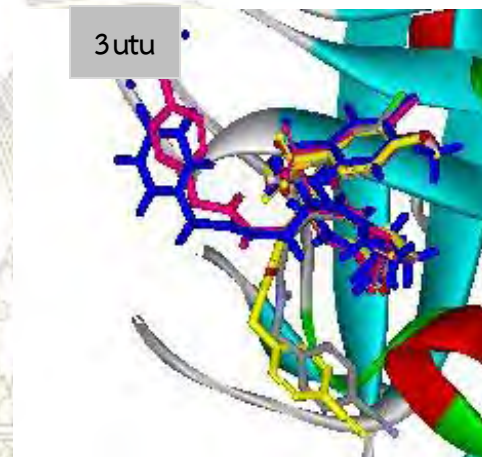
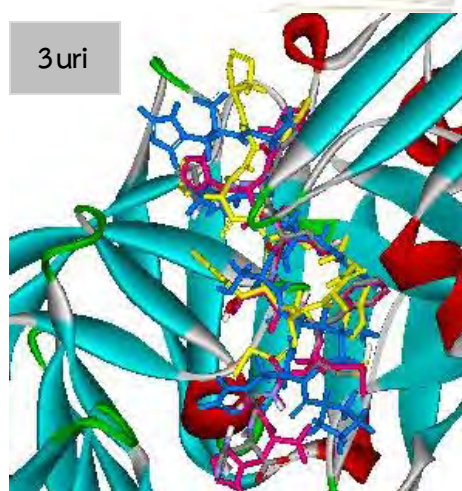
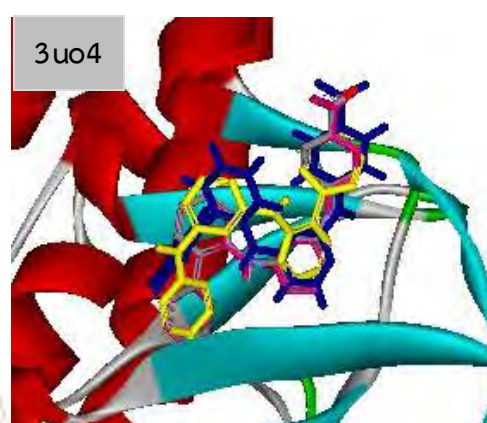
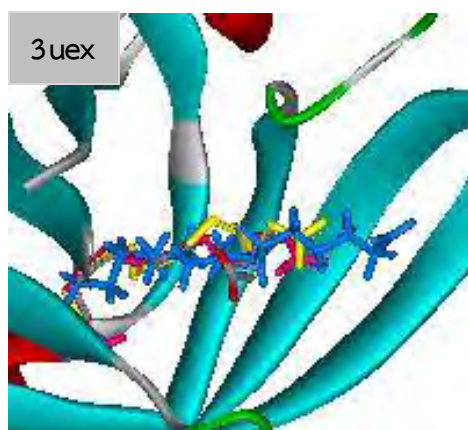


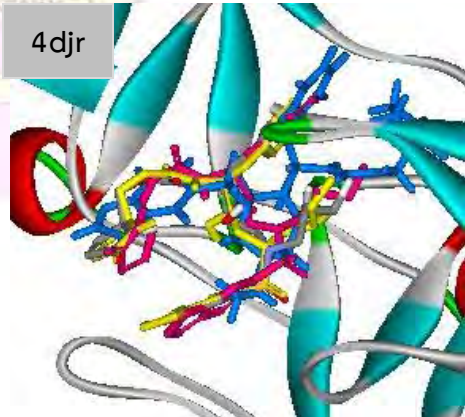
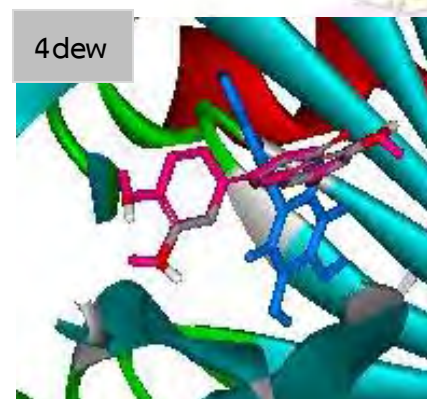
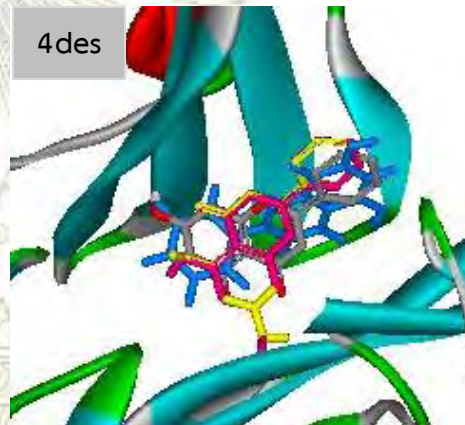
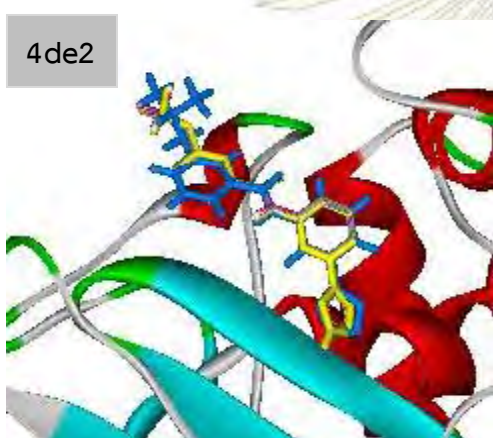
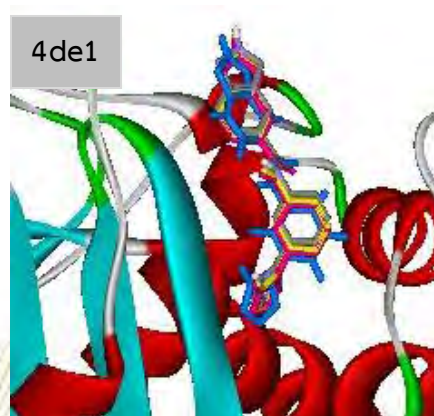
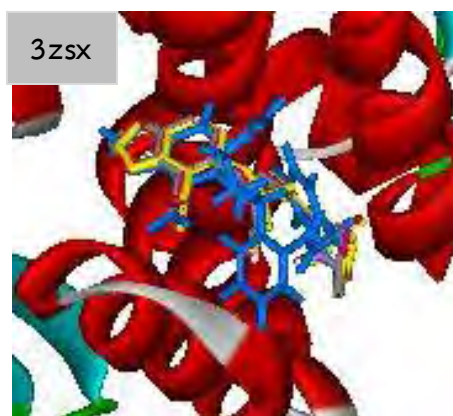


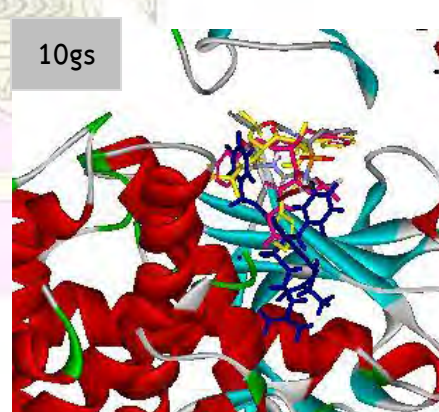
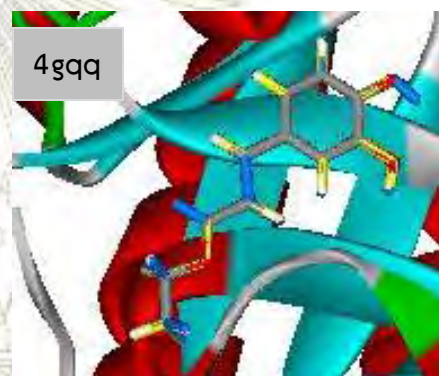
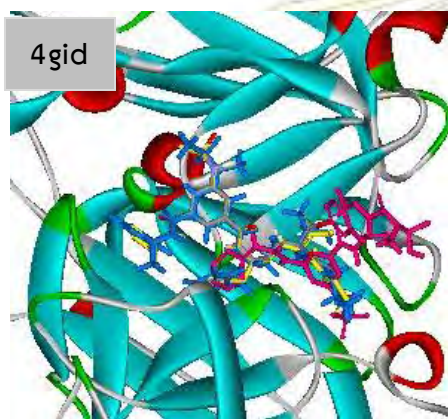
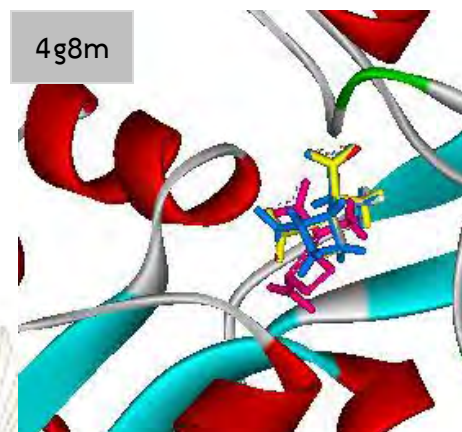
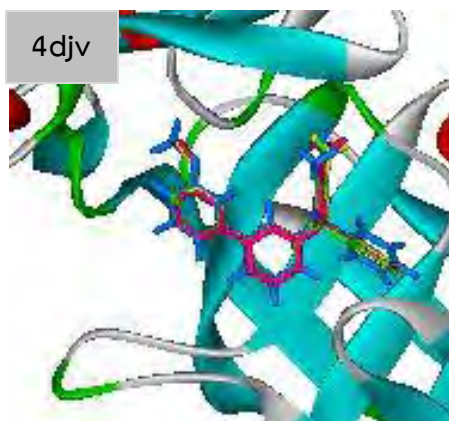












### 3.2 ความถูกต้องของประจู่อะตอมแต่ละชนิดในการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล

เนื่องจากการนำโครงสร้างของตัวยับยั้งแต่ละชนิดมาซ้อนทับกัน และวิเคราะห์ด้วยตาเปล่านั้นทำให้มีความคลาดเคลื่อนสูงมากเนื่องจากดุลพินิจและสายตาของผู้วิเคราะห์แต่ละคนแตกต่างกัน จึงอาศัยค่า RMSD เข้ามาช่วยเพื่อให้ง่ายต่อการวิเคราะห์ โดยจะถือว่าค่า RMSD ของตัวยับยั้งที่มาจาก การคำนวณประจู่อะตอมเทียบกับตัวยับยั้งที่มาจากเอกซเรย์ที่มีค่าน้อยกว่า 2 Å จะถือว่าทั้งสองโครงสร้างนี้ไม่มีความแตกต่างกัน

ตารางที่ 1 แสดงค่า RMSD ของตำแหน่งของตัวยับยั้งที่คำนวณด้วยประจู่อะตอม 3 ชนิดเทียบกับตำแหน่งของตัวยับยั้งที่มาจากโครงสร้างทางเอกซเรย์

PBD code	PM7	PM6	PM6-D3H4	PBD code	PM7	PM6	PM6-D3H4
1a30	3.6170	3.6419	3.6113	2zcr	1.0350	1.0349	1.0309
1bcu	0.0004	0.0004	0.0007	2zjw	2.6597	3.1236	2.9863
1e66	0.0295	0.0268	0.0299	3acw	1.3350	1.3353	1.3353
1f8b	1.6311	1.4828	1.6287	3ag9	1.9570	1.9700	1.9661
1f8c	1.2882	1.2834	1.2877	3ao4	1.4510	1.4505	1.5669
1gpk	0.0005	0.0005	0.0005	3b3s	0.9160	0.9187	0.9395
1h23	5.5619	5.4207	5.5033	3b3w	0.9210	0.2244	0.2716
1hfs	4.7498	4.7761	4.9181	3b68	4.0390	4.0611	3.5926
1hnn	1.0298	1.0299	1.0295	3bfu	1.8980	2.2664	2.2491
1igj	1.0617	1.0449	1.0604	3bkk	0.6130	0.5837	0.4249
1jyq	4.9243	4.9760	4.8312	3bpc	1.7330	1.7332	1.7311
1kel	1.7190	2.8564	3.1737	3cft	2.1690	2.1672	2.2572
1lbk	2.2490	1.7644	2.0087	3cj2	1.6820	1.6674	1.6844
1lol	1.4420	2.3956	2.4393	3coy	0.6280	0.6273	0.3041
1loq	0.9311	0.9287	0.9353	3cyx	1.0010	0.8574	1.1234
1lor	1.6450	1.6749	1.6457	3d4z	1.5710	1.5701	1.5723
1mq6	1.5420	0.9269	1.2713	3dd0	1.6830	2.4798	1.2171
1n1m	0.7182	0.7174	0.7576	3dxg	3.2580	3.2579	3.2578
1n2v	1.8254	1.8466	1.4569	3e93	1.2720	1.2607	1.1579
1nvq	0.5865	0.6598	0.4236	3ebp	1.0350	1.0349	1.0309
1o3f	0.8970	0.8731	0.8983	3ehy	2.6597	3.1236	2.9863

PBD code	PM7	PM6	PM6- D3H4	PBD code	PM7	PM6	PM6- D3H4
1o5b	0.9050	0.0048	0.0073	3ejr	1.9180	1.9102	1.7362
1os0	3.9430	4.1695	3.9624	3f3a	1.1130	1.0124	1.2119
1oyt	0.9875	0.9885	0.9883	3f3c	0.8680	0.8675	0.0808
1p1q	1.7650	1.7656	1.7546	3f3e	1.0990	1.1885	1.3654
1ps3	0.0468	0.1254	0.0954	3f17	1.5860	1.8667	1.8779
1q8t	1.0235	1.1487	1.0291	3f80	1.1050	2.2742	1.3667
1q8u	2.5260	2.5261	2.5258	3fcq	1.8340	1.3342	1.3341
1qi0	2.1360	2.5799	2.4786	3fk1	0.9680	1.3698	1.1032
1r5y	0.0007	0.0006	0.0006	3fv1	1.0680	1.2257	0.8233
1sln	1.7896	1.8112	1.7469	3g0w	0.6920	0.6887	0.7027
1sqa	1.2733	1.5458	1.5433	3g2n	1.6940	1.6921	1.8995
1u1b	4.1236	4.3338	4.2371	3g2z	2.1685	2.6129	2.4536
1u33	1.9119	1.9128	1.9719	3gbb	0.2090	0.2189	0.3654
1uto	0.2431	0.2725	0.3338	3gcs	0.0910	0.0884	0.9135
1vso	1.6357	1.2860	1.1264	3ge7	1.1230	1.0213	1.0201
1w3k	0.1853	0.1814	0.2312	3gnw	0.9120	0.9115	0.9463
1w3l	0.5149	0.5136	0.5123	3gy4	0.0140	1.0213	1.0698
1w4o	1.2068	1.2285	0.7343	3huc	1.2410	0.8236	1.2388
1xd0	1.0518	1.0524	1.0545	3imc	0.6060	0.6061	0.6046
1yc1	0.6895	0.7894	0.7798	3ivg	1.4860	1.6767	1.6139
1z95	1.0543	1.0554	1.0578	3jvs	2.7830	2.7838	2.7811
1zea	5.8203	4.3404	5.0088	3k5v	1.9720	1.9744	1.9263
2cbj	1.5873	1.5803	1.2819	3kgp	0.9910	0.9672	0.5666
2cet	1.9647	1.9640	1.9728	3kv2	1.4000	1.2217	1.2025
2d1o	2.1361	2.2316	2.1350	3kwa	1.4190	1.8698	1.8869
2d3u	0.6861	1.1947	1.1551	3l3n	4.2620	4.8125	4.8051
2fdv	2.1196	2.1504	2.1035	3l4u	1.3730	2.4117	1.0625
2g70	0.8768	0.8766	0.8760	3l4w	0.2950	0.9952	0.3015
2gss	1.7986	1.8036	1.8037	3l7b	1.6310	1.2369	1.4213
2hb1	1.1065	1.0163	1.1139	3lka	0.7420	0.9800	0.7486

PBD code	PM7	PM6	PM6- D3H4	PBD code	PM7	PM6	PM6- D3H4
2iwx	0.0005	0.0005	0.0005	3mfv	0.9810	1.0012	1.0010
2j78	1.6224	1.6226	1.6223	3mss	1.6740	1.5228	1.7385
2jdm	0.2372	0.2411	0.2448	3myg	3.6847	3.1987	3.2498
2jdu	0.1398	0.1235	0.1142	3n7a	0.1460	0.1463	0.1263
2jdy	0.7176	0.8303	0.7144	3n86	0.8130	0.8177	0.8316
2obf	0.3171	0.3228	0.2704	3nox	0.9330	0.9333	1.2301
2p4y	2.1054	2.2663	2.0320	3nq3	0.9690	1.1132	1.0132
2pcp	1.8193	1.8190	1.8192	3nw9	3.6280	2.3436	3.4613
2pq9	1.3862	2.3839	2.3861	3oe5	1.1810	2.3329	2.2402
2qbp	0.8252	0.8297	1.0455	3ov1	1.6480	2.9716	3.0337
2qbr	2.8799	2.8880	2.9204	3owj	1.4685	1.6413	1.4465
2qft	1.3773	0.5088	0.9261	3ozt	0.9040	0.4962	0.4423
2qmj	1.6149	2.6044	2.6119	3pe2	0.3150	0.1841	0.2991
2r23	1.7054	1.7083	1.9405	3pww	1.5780	1.5940	1.5259
2v00	1.3986	1.3876	1.4091	3pxf	1.0740	1.0803	1.0625
2v7a	0.6987	0.6134	0.6112	3s8o	2.1390	3.5330	3.0897
2vl4	0.1182	0.1165	0.1183	3su2	0.4440	0.4920	0.4577
2vo5	1.2610	0.7204	0.9515	3su3	0.7120	0.7303	0.7142
2vot	1.4711	1.4836	1.4517	3su5	0.4830	0.8068	0.8291
2vvn	1.1701	1.1705	1.2283	3u9q	0.6480	1.1753	1.1930
2vw5	0.2169	0.3818	0.3815	3udh	0.0010	0.0010	0.0010
2w66	1.5544	1.3442	1.5526	3ueu	1.7230	1.8144	1.8502
2wbg	1.3250	1.4463	1.1265	3uex	2.4620	2.9416	2.1512
2wca	2.0910	2.4030	2.0805	3uo4	1.7570	1.6679	0.9432
2weg	1.0655	1.0656	1.0656	3uri	5.2870	5.7803	5.7005
2wtv	1.7526	1.7500	1.7506	3utu	3.1236	3.3427	3.2119
2x00	0.2662	0.2541	0.2663	3vh9	0.0010	0.0010	0.0010
2x8z	0.3691	0.3113	0.5451	3zso	1.4680	1.1369	1.4832
2x97	3.1235	3.5397	4.1339	3zsx	3.0490	3.1243	3.1455
2xb8	0.2572	0.2619	0.2494	4de1	0.5914	0.7986	0.4516

PBD code	PM7	PM6	PM6-D3H4	PBD code	PM7	PM6	PM6-D3H4
2xbv	0.7657	0.5900	0.7551	4de2	0.4480	0.6817	0.4835
2xdl	0.6039	0.1714	0.5955	4des	0.1510	0.1698	0.1500
2xhm	0.9249	1.1106	1.1381	4dew	0.1240	0.1293	0.4331
2xnb	1.8120	1.8083	1.8211	4djr	2.6650	4.4837	4.5875
2xy9	5.1742	5.1157	5.1279	4djv	1.3261	1.4231	0.1365
2y5h	1.5528	1.5360	1.5509	4g8m	1.9650	1.7706	1.7751
2yfe	1.1136	1.4009	1.2483	4gid	1.2398	1.3141	1.4031
2yge	0.4447	0.4433	0.4436	4gqq	0.8580	0.5152	0.8412
2yki	0.5426	0.4563	0.4986	4tmn	3.9810	3.5951	4.0311
2zcq	2.3714	2.0706	2.3861	10gs	2.0000	1.9737	2.3873

ตารางที่ 2 แสดงค่าพารามิเตอร์ที่จำเป็นต่อการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของประจู่ระตอมที่คำนวณด้วยวิธีต่าง ๆ

	RMSD<1	1<RMSD<2	RMSD>2	Average RMSD	Success rate
PM7	68	80	34	1.4656	81.3%
PM6	66	73	43	1.5317	76.4%
PM6-D3H4	65	75	42	1.5099	76.9%

\*\*\*หมายเหตุ ค่า Success rate คำนวณได้จาก  $\% \text{Success rate} = \frac{\text{จำนวนโครงสร้างที่มี RMSD} < 2}{\text{จำนวนโครงสร้างทั้งหมด}} \times 100\%$

จากตารางที่ 2 สามารถแบ่งกลุ่มโครงสร้างการเข้าจับระหว่างโปรตีนและตัวยับยั้ง ได้ทั้งหมด 3 กลุ่ม เพื่อวิเคราะห์ ได้ดังนี้

1. กลุ่มที่มีค่า RMSD ที่น้อยกว่า 1 ซึ่งประกอบด้วยโครงสร้างการเข้าจับระหว่างโปรตีนและตัวยับยั้ง เช่น 1loq, 2g70, 3imc และ 4des เป็นต้น จากการสังเกตพบว่าโมเลกุลที่มีวงแหวนเบนซีน (benzene), วงแหวนไพโรล (pyrrole) ที่ติดกันมากกว่า 1 วง, มีพันธะ  $\pi$  เป็นองค์ประกอบ หรือเป็นโมเลกุลที่มีขนาดเล็ก จะมีค่า RMSD ที่น้อยกว่า 1 ผู้วิจัยได้ตั้งสมมติฐานว่า การที่โมเลกุลมีขนาดเล็กทำให้มีความเป็นไปได้ของโครงสร้างที่จำลองทั้งหมดมีน้อย หรือมีวงแหวนอะโรมาติกและพันธะ  $\pi$  เป็นส่วนประกอบ ส่งผลให้โมเลกุลมีความแข็งเกร็ง (rigid) ทำให้การหมุนของพันธะ (rotate) ทำได้ยาก ทำให้มีโครงสร้างที่เป็นไปได้ในการจำลองไม่มากนัก



เช่นเดียวกับโมเลกุลขนาดเล็ก ส่งผลให้การจำแนกโครงสร้างที่มีความเป็นไปได้มีน้อยจึงทำให้การจำลองมีโอกาสสูงที่จะใกล้เคียงกับโครงสร้างเอกซเรย์

**2. กลุ่มที่มีค่า RMSD อยู่ระหว่าง 1 ถึง 2** ซึ่งประกอบด้วยโครงสร้างการเข้าจับระหว่างโปรตีนและตัวยับยั้ง เช่น 1sqa, 2j78, 3kwa และ 4gid เป็นต้น จากการวิเคราะห์พบว่าโมเลกุลที่มีคุณสมบัติ ประกอบด้วยวงอะโรมาติก 1 หรือหลายวงแต่ถูกคั่นด้วยพันธะ  $\sigma$ , มีพันธะ  $\pi$  อย่างมาก 1 ตำแหน่ง มีจะมีค่า RMSD ที่อยู่ระหว่าง 1 ถึง 2 ผู้วิจัยได้ตั้งสมมติฐานว่าการที่โมเลกุลมีพันธะ  $\pi$  อย่างมาก 1 ตำแหน่งนั้นคือพันธะที่เหลื่อจะเป็นพันธะ  $\sigma$  ที่สามารถหมุนได้อย่างอิสระทำให้ความเป็นไปได้ของโครงสร้างที่จำลองได้ทั้งหมดมีจำนวนมาก ส่งผลในขั้นการเลือกโมเลกุลที่มีพลังงานต่ำที่สุดมีหลายโครงสร้างที่จำลองได้มีพลังงานใกล้เคียงกัน โปรแกรมอาจจำลองได้โครงสร้างที่มีความคลาดเคลื่อนจากเอกซเรย์ เนื่องจากมีโครงสร้างที่เป็นไปได้มากเกินไป

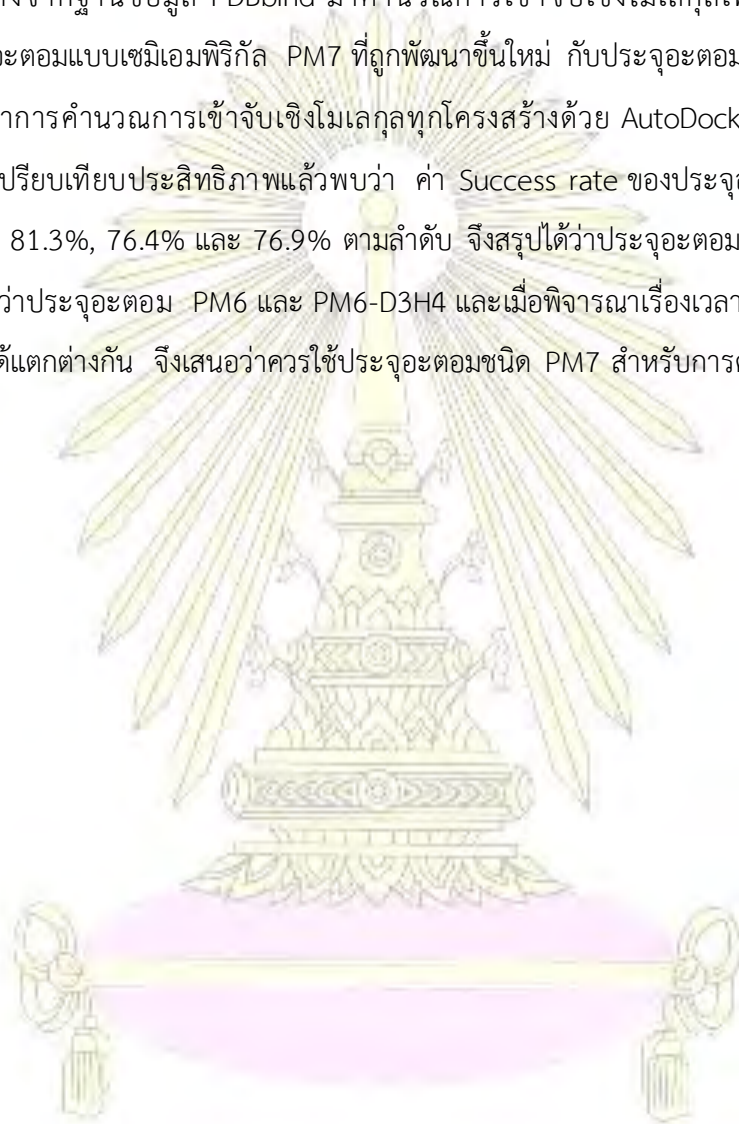
**3. กลุ่มที่มีค่า RMSD ที่มากกว่า 2** ซึ่งประกอบด้วยโครงสร้างการเข้าจับระหว่างโปรตีนและตัวยับยั้ง เช่น 1a30, 2wca, 3uri และ 4tmn เป็นต้น จากการวิเคราะห์พบว่าโมเลกุลที่มีคุณสมบัติประกอบด้วยพันธะ  $\sigma$  เกือบทั้งหมด, โมเลกุลมีขนาดใหญ่ จะมีค่า RMSD ที่มากกว่า 2 ซึ่งงานในทางการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลถือว่าตำแหน่งที่จำลองได้จากการคำนวณประจู่ต่อมแตกต่างจากโครงสร้างทางเอกซเรย์ นั่นคือการจำลองตำแหน่งนั้นล้มเหลว โดยเหตุผลจะเหมือนกับในกลุ่มที่ 2 แต่การที่โมเลกุลไม่ได้ประกอบด้วย พันธะ  $\pi$  หรือวงอะโรมาติกเลย จะยิ่งส่งผลให้โครงสร้างนั้นสามารถหมุนได้อิสระมากขึ้น ค่า RMSD จึงมากตามไปด้วย

งานวิจัยนี้ต้องการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของประจู่ต่อมเคมีเอ็มพีริกัล PM7 เทียบกับประจู่ต่อมที่พัฒนาขึ้นมาก่อนหน้า PM7 อย่าง PM6 และ PM6-D3H4 ซึ่งจากผลการทดลอง ตารางที่ 2 แสดงค่า Success rate ของแต่ละประจู่ต่อมพบว่าวิธี PM7 ให้ผลที่ดีกว่า PM6 และ PM6-D3H4 ทั้งในแง่ของจำนวนรวม และจำนวนในแต่ละกลุ่ม (กลุ่มที่มีค่า RMSD < 1 และกลุ่มที่มีค่า 1 < RMSD < 2) เมื่อพิจารณาถึงเวลาที่ใช้ในการคำนวณประจู่ต่อมแต่ละชนิดพบว่า ไม่แตกต่างกัน ดังนั้นจึงควรเลือกใช้ประจู่ต่อมชนิด PM7 มากกว่าประจู่ต่อมชนิด PM6 และ PM6-D3H4 ในการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลด้วยโปรแกรม AutoDock Vina สำหรับงานในอนาคต

## บทที่ 4

### สรุปผลการทดลอง

จากภาคศึกษาการประยุกต์ใช้ประจู่อะตอมแบบเคมีเอมพิริกัล PM 7 เพื่อปรับเพิ่มความถูกต้องของการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลด้วยโปรแกรม AutoDock Vina โดยใช้โครงสร้างการเข้าจับของโปรตีนและตัวยับยั้งทั้งหมด 182 โครงสร้างจากฐานข้อมูล PDBbind มาคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลเพื่อทดสอบเปรียบเทียบประสิทธิภาพของประจู่อะตอมแบบเคมีเอมพิริกัล PM7 ที่ถูกพัฒนาขึ้นมาใหม่ กับประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย PM6 และ PM6-D3H4 หลังจากทำการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลทุกโครงสร้างด้วย AutoDock Vina แล้ว นำผลที่ได้ไปคำนวณค่า RMSD เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพแล้วพบว่า ค่า Success rate ของประจู่อะตอม PM7, PM6 และ PM6-D3H4 มีค่าเท่ากับ 81.3%, 76.4% และ 76.9% ตามลำดับ จึงสรุปได้ว่าประจู่อะตอมแบบเคมีเอมพิริกัล PM7 ให้ผลที่มีความถูกต้องดีกว่าประจู่อะตอม PM6 และ PM6-D3H4 และเมื่อพิจารณาเรื่องเวลาที่ใช้ในการคำนวณประจู่อะตอมทั้งสามชนิดที่ไม่ได้แตกต่างกัน จึงเสนอว่าควรใช้ประจู่อะตอมชนิด PM7 สำหรับการคำนวณในอนาคต



## เอกสารอ้างอิง

1. Irwin, J. J.; Shoichet, K. B.; Mysinger, M. M.; Huang, N.; Colizzi, F.; Wassam, P.; Cao, Y. Automated Docking Screens: A Feasibility Study. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5712–5720.
2. Bikadi, Z.; Hazai, E. Application of the PM6 semi-empirical method to modeling proteins enhances docking accuracy of AutoDock. *J. Chem. inf.* **2009**, *1:15*, 1-16.
3. Korth, M.; Pitonak, M.; Rezac, J.; Hobza, P. A Transferable H-bonding Correction for Semiempirical Quantum-Chemical Methods. *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, *6*, 344-352.
4. Dutra, J. L.; Filho, M. A.; Rocha, G. B.; Freire, R. O.; Simas, A. M.; Stewart, J. P. Sparkle/PM7 Lanthanide Parameters for the Modeling of Complexes And Materials. *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 3333-3341.
5. Irwin, J. J.; Shoichet, K. B.; Mysinger, M. M.; Huang, N.; Colizzi, F.; Wassam, P.; Cao, Y. Automated Docking Screens: A Feasibility Study. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5712–5720.
6. Tiwari, R.; Mahasenan, K.; Pavlovicz, R.; Li, C.; Tjarks, W. Carborane Clusters in Computational Drug Design: A Comparative Docking Evaluation Using AutoDock, FlexX, Glide, and Surflex. *J. Chem. Inf. Model.* **2009**, *49*, 1581–1589.
7. Zhang, W.; Pei, J.; Lai, L. Computational Multi-target Drug Design. *J. Chem. Inf. Model.* **2017**, *10*, 1021-1055.
8. Zgarbova M, et al. Large-scale compensation of errors in pairwise-additive empirical force fields: comparison of AMBER intermolecular terms with rigorous DFT-SAPT calculations. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12 (35)*, 10476–10493
9. Kleppner, D.; Kolenkow, R. An Introduction to Mechanics (Second ed.) Cambridge, Cambridge University Press, **2014**; p 49.
10. Ponder, J; Case, D. Interatomic potentials and their relative parameters for protein simulations. *Adv. Prot. Chem.* **2013**, *66*, 27-85.
11. Levine, I. N. *Quantum Chemistry*. Englewood Cliffs, New jersey; Prentice Hall. **1991**; p 455–544.
12. Zhang, Y.; Lin, Hai. Flexible-Boundary Quantum-Mechanical/Molecular-Mechanical Calculations: Partial Charge Transfer between the Quantum-Mechanical and Molecular-Mechanical Subsystems. *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 414-425.

13. Schrödinger, E. An Undulatory Theory of the Mechanics of Atoms and Molecules" *Physical Review*. **1962**, *28* (6), 1049–1070.
14. M. Zerner, *Reviews in Computational Chemistry*. Volume 2, Eds. K. B. Lipkowitz and D. B. Boyd, VCH, New York, **1991**.
15. James, J. P. Optimization of Parameters for Semiempirical Methods V: Modification of NDDO Approximations and Application to 70 Elements. *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 1173–1213.
16. Froese F., C. General Hartree-Fock program. *Com Phy Comm.* **1987**, *43*, 355–365.
17. Van Mourik, T.; Gdanitz, R. J. A critical note on density functional theory studies on rare-gas dimers. *J. Chem. Phys.* **2022**, *116*, 9620–9623.
18. Jacob, R. B.; Andersen, T.; McDougal, O. M. Accessible High-throughput Virtual Screening Molecular Docking Software for Students and Educators. *PLOS Computational Biology*. **2012**, *8*(5), e1002499.
19. Goodsell, D. S.; Olson, A. J. Automated docking of substrates to proteins by simulated annealing. *Proteins* **1990**, *8* (3), 195–202.
20. Goodsell, D. S.; Morris, G. M.; Olson, A. J. Automated docking of flexible ligands: applications of AutoDock. *J. Mol. Recognit.* **1996**, *9* (1), 1–5.
21. Kuntz, I. D.; Blaney, J. M.; Oatley, S. J.; Langridge, R.; Ferrin, T. E. A geometric approach to macromolecule-ligand interactions. *J. Mol. Biol.* **1982**, *161* (2), 269–288.
22. Kramer, B.; Rarey, M.; Lengauer, T. Evaluation of the FLEXX incremental construction algorithm for protein-ligand docking. *Proteins* **1999**, *37* (2), 228–241.
23. Jain, A. N. Surflex-Dock 2.1: robust performance from ligand energetic modeling, ring flexibility, and knowledge-based search. *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **2007**, *21* (5), 281–306.
24. Verdonk, M. L.; Chessari, G.; Cole, J. C.; Hartshorn, M. J.; Murray, C. W.; Nissink, J. W.; Taylor, R. D.; Taylor, R. Modeling water molecules in protein-ligand docking using GOLD. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (20), 6504–6515.
25. Chen, R.; Li, L.; Weng, Z. ZDOCK: an initial-stage proteindocking algorithm. *Proteins* **2003**, *52* (1), 80–87.
26. Friesner, R. A.; Banks, J. L.; Murphy, R. B.; Halgren, T. A.; Klicic, J. J.; Mainz, D. T.; Repasky, M. P.; Knoll, E. H.; Shelley, M.; Perry, J. K.; Shaw, D. E.; Francis, P.; Shenkin, P. S. Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (7), 1739–1749.

27. Plewczynski, D.; Lazniewski, M.; von Grotthuss, M.; Rychlewski, L.; Ginalski, K. VoteDock: consensus docking method for prediction of protein-ligand interactions. *J. Comput. Chem.* **2011**, *32* (4), 568–581.
28. Eiben, A. E. et al Genetic algorithms with multi-parent recombination PPSN III: Proceedings of the International Conference on Evolutionary Computation. The Third Conference on Parallel Problem Solving from Nature. **1994**, 78–87.
29. Hou, X.; Jindong, D.; Zhang, J.; Lupei, D.; Fang, H.; Li, M. How to improve Docking Accuracy of AutoDock4.2: A Case Study Using Different Elctrostatic Potentails. *J. Chem. Inf. Model.* **2013**, *53*, 188-200.
30. Hostas, J.; Rezac, J.; Hobza, P. On the performance of the semiempirical quantum mechanical PM6 and PM7 methods for noncovalent interactions. *Chem. Phy. Letters.* **2013**, *568*, 161-166.
31. Bouhadiba, A.; Belhocine, Y.; Rahim, M.; Djilani, I.; Nouar, L.; Khatmi, D. E. Host-guest interaction between tyrosine and  $\beta$ -cyclodextrin: Molecular modeling and nuclear studies. *J Mol. Liquid.* **2017**, *233*, 358-363.
32. Liu, Z.; Li, Y.; Han, L.; Li, J.; Liu, J.; Zhao, Z.; Nie, W.; Liu, Y.; Wang, R. PDB-wide collection of binding data: current status of the PDBbind database. *Bioinformatics.* **2015**, *31*, 405-412.



## ประวัติผู้วิจัย

นายปวีตร ปณยาลักษณ์ เกิดเมื่อวันที่ 5 กรกฎาคม พ.ศ. 2538 ที่โรงพยาบาลสวนดอก จังหวัดเชียงใหม่ สำเร็จการศึกษาระดับมัธยมปลาย แผนกวิทยาศาสตร์-คณิตศาสตร์ โรงเรียนทิวไผ่งาม เมื่อปี พ.ศ. 2556 และได้เข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้หลังจากจบการศึกษาปริญญาตรี 107/118 ถ.สนามบิน ต.ในเมือง อ.เมืองชัยภูมิ จ. ชัยภูมิ 36000

