



โครงการ

การเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์

ชื่อโครงการ	การคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลระหว่างมาเลทควิโนนออกซิโดรีดักเตสของเชื้อมาลาเรียกับสารยับยั้ง Molecular docking calculations of malarial malate quinone oxidoreductase and its inhibitors
ชื่อนิสิต	นางสาวนิศมา วิริยประเสริฐ
ภาควิชา	เคมี
ปีการศึกษา	2562

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลระหว่าง
มาเลทควิโนนออกซิโดรีดักเตสของเชื้อมาลาเรียกับสารยับยั้ง

Molecular docking calculations of malarial malate quinone
oxidoreductase and its inhibitors

โดย

นางสาวนิศมา วิริยประเสริฐ

รายงานนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2562

โครงการ การคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลระหว่างมาเลทควิโนนออกซิโดรีดักเตสของเชื้อมาลาเรียกับสาร
ยับยั้ง

โดย นางสาวนิศมา วิริยประเสริฐ

ได้รับอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาเคมี
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบโครงการ

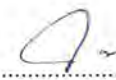
- | | |
|--|------------------|
| 1. ศาสตราจารย์ ดร. พรเทพ สมพรพิสุทธิ์ | ประธานกรรมการ |
| 2. อาจารย์ ดร. ชฎิล กุลสิงห์ | กรรมการ |
| 3. รองศาสตราจารย์ ดร. สมศักดิ์ เพ็ชรวนิช | อาจารย์ที่ปรึกษา |

รายงานฉบับนี้ได้รับความเห็นชอบและอนุมัติโดยหัวหน้าภาควิชาเคมี


.....

(รองศาสตราจารย์ ดร. สมศักดิ์ เพ็ชรวนิช)

อาจารย์ที่ปรึกษา


.....

(รองศาสตราจารย์ ดร. วุฒิชัย พาราสุข)

หัวหน้าภาควิชาเคมี

วันที่.....เดือน ธันวาคม พ.ศ. 2562

ชื่อโครงการ การคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลระหว่างมาเลทควิโนนออกซิไดรีดักเตสของเชื้อ
 มาลาเรียกับสารยับยั้ง

ชื่อนิสิตในโครงการ นางสาวนิศมา วิริยประเสริฐ เลขประจำตัว 5933058123

ชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ ดร.สมศักดิ์ เพียรวิช

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2562

บทคัดย่อ

มาเลทควิโนนออกซิไดรีดักเตส (MQO) เป็นเอนไซม์ที่มีความสำคัญต่อการดำรงชีวิตของเชื้อมาลาเรีย แต่มีการศึกษาวิจัยที่น้อยมาก เอนไซม์นี้จึงเป็นเป้าหมายที่น่าสนใจสำหรับการพัฒนายาตัวใหม่ในการรักษาโรคมาลาเรีย ในงานวิจัยนี้ได้ทำนายโครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารจำนวน 73 ตัว โดยใช้เทคนิคการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลด้วยโปรแกรม AutoDock Vina เพื่อศึกษาหาอันตรกิริยาและวิเคราะห์เปรียบเทียบหาสาเหตุที่มีเพียงสารยับยั้ง ferulenol เท่านั้นที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ MQO ผลการคำนวณที่ได้พบว่า สารทั้ง 73 ตัวเข้าจับและเกิดอันตรกิริยากับกรดอะมิโนในเอนไซม์คล้ายคลึงทั้งด้านจำนวนและชนิดของกรดอะมิโน รวมทั้งมีค่าพลังงานการยึดจับที่ใกล้เคียงกัน ข้อมูลที่ได้แสดงให้เห็นว่าความแตกต่างของฤทธิ์ทางชีวภาพระหว่างสาร ferulenol กับสารอื่น ๆ ไม่เกี่ยวข้องกับการจับของอันตรกิริยาระหว่างสารยับยั้งกับเอนไซม์ แต่น่าจะเกิดมาจากปัจจัยอื่นซึ่งต้องทำการศึกษาต่อไป ข้อมูลที่ได้นี้เป็นประโยชน์ต่อการค้นคว้าและพัฒนายารักษาโรคมมาลาเรียตัวใหม่ที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นในอนาคต

คำสำคัญ : มาลาเรีย, มาเลทควิโนนออกซิไดรีดักเตส, การคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล

Project Title Molecular docking calculations of malarial malate quinone
 oxidoreductase and its inhibitors

Student Name Miss Nisama Wiriyapresert Student ID 5933058123

Advisor Name Associate Professor Dr. Somsak Pianwanit

Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Academic Year 2019

Abstract

Malate quinone oxidoreductase (MQO) is an essential enzyme for malaria parasite survival. However, there are very few studies on this enzyme. MQO is thus a very interesting target for the development of new antimalarial drug. In this research work, binding structures between MQO and 73 compounds were predicted by means of molecular docking technique using AutoDock Vina program. Enzyme-ligand interactions of all compounds were investigated and comparatively analyzed to elucidate why only ferulenol has inhibitory activity. Results showed that all 73 compounds bind and interact with amino acids in the enzyme similarly both in term of amount and type of amino acids. In addition, their binding energies are also comparable. Obtained data show that difference in activity of ferulenol from other compounds is not related to enzyme-ligand interaction but it may involve with other factors which need to be studied further. This information is helpful for the research and development of new more effective antimalarial drugs in the future.

Keywords: Malaria, Malate quinone oxidoreductase, Molecular docking calculation

กิตติกรรมประกาศ

การทำโครงการวิจัยครั้งนี้ผู้จัดทำขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.สมศักดิ์ เพ็ญรวณิช อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการที่ได้ให้ความกรุณาช่วยเหลือ ให้คำแนะนำ คำปรึกษา และความรู้มากมายในระหว่างการทำงานวิจัยฉบับนี้ รวมถึงให้ความเอาใจใส่ช่วยเหลือเมื่อมีปัญหาเกิดขึ้น จนทำให้งานสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ ดร.พรเทพ สมพรพิสุทธิ์ และอาจารย์ ดร.ชฎิล กุลสิงห์ ที่ได้กรุณาสละเวลาอันมีค่าให้เกียรติเป็นกรรมการสอบโครงการงานวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณโครงการการเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์ของฝ่ายวิชาการจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ได้ให้ความสนับสนุน และทุนอุดหนุนในการทำโครงการวิจัยครั้งนี้ จึงขอกราบขอบพระคุณมา ณ ที่นี้ด้วย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ	จ
สารบัญ	ฉ
สารบัญตาราง	ช
สารบัญรูป	ฅ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและมูลเหตุจูงใจในการเสนอโครงการ	1
1.2 วัตถุประสงค์และขอบเขตงานวิจัย	1
1.3 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง	2
1.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	4
บทที่ 2 การทดลอง	6
2.1 การเตรียมโครงสร้างสามมิติของเอนไซม์มาเลทควิโนนออกซิโดรีดักเตส (malate quinone oxidoreductase, MQO)	6
2.2 การเตรียมโครงสร้างสามมิติของสารยับยั้งเอนไซม์ MQO 73 ตัว	8
2.3 คำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งทั้ง 73 ตัว	20
2.4 การวิเคราะห์ผลโครงสร้างการเข้าจับ	21
บทที่ 3 ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง	22
3.1 ผลการศึกษาการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้ง	22
3.1.1 การเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม CI	22
3.1.2 การเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม CII	23
3.1.3 การเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม CIII	26
3.1.4 การเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม DHODH	28
3.1.5 การเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม VKOR	30
3.1.6 การเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม Helminth	31
3.1.7 การเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม Malaria	32
3.1.8 การเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม Toxoplasma	33
3.1.9 การเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม Trypanosomatid	34
3.1.10 การเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม Mitochondria	36

3.2 วิเคราะห์เปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างสารยับยั้ง ferulenol กับสารยับยั้งตัวอื่น ๆ	37
บทที่ 4 สรุปผลการทดลอง	47
เอกสารอ้างอิง	48
ภาคผนวก	51
ประวัติผู้วิจัย	81

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 2.1 โครงสร้าง 2 มิติของสารยับยั้งกลุ่ม CI จำนวน 4 ชนิด	8
ตารางที่ 2.2 โครงสร้าง 2 มิติของสารยับยั้งกลุ่ม CII จำนวน 33 ชนิด	8
ตารางที่ 2.3 โครงสร้าง 2 มิติของสารยับยั้งกลุ่ม CIII จำนวน 12 ชนิด	12
ตารางที่ 2.4 โครงสร้าง 2 มิติของสารยับยั้งกลุ่ม DHODH จำนวน 1 ชนิด	15
ตารางที่ 2.5 โครงสร้าง 2 มิติของสารยับยั้งกลุ่ม VKOR จำนวน 1 ชนิด	15
ตารางที่ 2.6 โครงสร้าง 2 มิติของสารยับยั้งกลุ่ม Helminth จำนวน 6 ชนิด	16
ตารางที่ 2.7 โครงสร้าง 2 มิติของสารยับยั้งกลุ่ม Malaria จำนวน 5 ชนิด	17
ตารางที่ 2.8 โครงสร้าง 2 มิติของสารยับยั้งกลุ่ม Toxoplasma จำนวน 1 ชนิด	18
ตารางที่ 2.9 โครงสร้าง 2 มิติของสารยับยั้งกลุ่ม Trypanosomatid จำนวน 8 ชนิด	18
ตารางที่ 2.10 โครงสร้าง 2 มิติของสารยับยั้งกลุ่ม Mitochondria จำนวน 3 ชนิด	19
ตารางที่ 3.1 ค่าพลังงานการยึดจับและผลการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม CI	22
ตารางที่ 3.2 ค่าพลังงานการยึดจับและผลการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม CII	24
ตารางที่ 3.3 ค่าพลังงานการยึดจับและผลการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม CIII	27
ตารางที่ 3.4 ค่าพลังงานการยึดจับและผลการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม DHODH	29
ตารางที่ 3.5 ค่าพลังงานการยึดจับและผลการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม VKOR	30
ตารางที่ 3.6 ค่าพลังงานการยึดจับและผลการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม Helminth	31
ตารางที่ 3.7 ค่าพลังงานการยึดจับและผลการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม Malaria	32
ตารางที่ 3.8 ค่าพลังงานการยึดจับและผลการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม Toxoplasma	34
ตารางที่ 3.9 ค่าพลังงานการยึดจับและผลการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม Trypanosomatid	35
ตารางที่ 3.10 ค่าพลังงานการยึดจับและผลการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม Mitochondria	36

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1.1 วงจรชีวิตของเชื้อมาเรีย	2
รูปที่ 1.2 lock and key model	4
รูปที่ 1.3 การจำลองการเข้าจับเชิงโมเลกุล	4
รูปที่ 2.1 โครงสร้าง 3 มิติของเอนไซม์ MQO	6
รูปที่ 3.1 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม CI	23
รูปที่ 3.2 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม CII	26
รูปที่ 3.3 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม CIII	28
รูปที่ 3.4 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม DHODH	29
รูปที่ 3.5 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม VKOR	30
รูปที่ 3.6 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม Helminth	32
รูปที่ 3.7 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม Malaria	33
รูปที่ 3.8 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม Toxoplasma	34
รูปที่ 3.9 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม Trypanosomatid	36
รูปที่ 3.10 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม Mitochondria	37
รูปที่ 3.11 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 4 (กลุ่ม CI)	39
รูปที่ 3.12 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 30 (กลุ่ม CII)	39
รูปที่ 3.13 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 48 (กลุ่ม CIII)	40
รูปที่ 3.14 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 89 (กลุ่ม DHODH)	40
รูปที่ 3.15 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 90 (กลุ่ม VKOR)	41
รูปที่ 3.16 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 96 (กลุ่ม Helminth)	41
รูปที่ 3.17 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 99 (กลุ่ม Malaria)	42
รูปที่ 3.18 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 102 (กลุ่ม Toxoplasma)	42
รูปที่ 3.19 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 103 (กลุ่ม Trypanosomatid)	43
รูปที่ 3.20 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 113 (กลุ่ม Mitochondria)	43
รูปที่ 3.21 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้ง ferulenol (กลุ่ม CII)	44
รูปที่ 3.22 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งแต่ละกลุ่มและ ferulenol	44
รูปที่ 3.23 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 48 และ ferulenol	45
รูปที่ 3.24 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 9	45
รูปที่ 3.25 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 10	46

รูปที่ 3.26 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 104

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและมูลเหตุจูงใจในการเสนอโครงการ

ปัจจุบันโรคมะเร็งยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในประเทศไทยและทั่วโลก ถึงแม้ว่าจะมีการดำเนินงานป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สาเหตุสำคัญประการหนึ่งคือ พบการระบาดของเชื้อมาลาเรียสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยารักษาโรคเกือบทุกชนิดที่ใช้กัน [1] ทำให้การรักษาไม่มีประสิทธิภาพ และส่งผลให้ผู้ป่วยบางรายเสียชีวิต ดังนั้นนักวิจัยจึงพยายามหายารักษาโรคตัวใหม่ที่สามารถใช้กับเชื้อที่ดื้อยาได้ โดยจะมุ่งเน้นไปที่การค้นคว้าหายาที่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างไปจากยาที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน นั่นคือ การเปลี่ยนไปค้นหาเอนไซม์เป้าหมายตัวใหม่แล้วทำการพัฒนายาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์เหล่านี้ ซึ่งช่วงหลายปีที่ผ่านมา นักวิจัยได้พยายามศึกษาหาเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการต่าง ๆ ของเชื้อมาลาเรีย [2-4] เช่น กระบวนการที่เกี่ยวข้องในฟูดแวคิวโอล (Food vacuole), การสังเคราะห์กรดไขมัน, กระบวนการเมแทบอลิซึมต่าง ๆ ในไซโทพลาสซึม, พลาสโตเดียมไมโทคอนเดรีย (Plasmodial mitochondrial), และเส้นทางการขนส่งต่าง ๆ

มาเลทควิโนนออกซิโดรีดักเตส (malate quinone oxidoreductase, MQO) เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาในกระบวนการถ่ายโอนอิเล็กตรอนในไมโทคอนเดรีย (mitochondria electron transport chain, ETC) ซึ่งเป็นกระบวนการที่สำคัญในการดำรงชีวิตของเชื้อมาลาเรีย โดย MQO ในเชื้อมาลาเรียมีโครงสร้างที่แตกต่างจากในคน จึงทำให้ MQO เป็นเอนไซม์เป้าหมายที่น่าสนใจเป็นอย่างยิ่งสำหรับการพัฒนายาตัวใหม่ในการรักษาโรคมะเร็ง อย่างไรก็ตามงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับสารยับยั้ง MQO และกลไกการออกฤทธิ์ยังมีอยู่ค่อนข้างน้อย

E. D. Hartuti และคณะ [5] ได้ศึกษาค้นหาสารยับยั้งการทำงานของ MQO โดยนำสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ที่อยู่ในวงศ์เดียวกันกับ MQO มาจำนวน 113 ตัว แล้วทำการศึกษาทดสอบฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของ MQO ผลการศึกษาพบว่า มีสารแค่เพียงตัวเดียวเท่านั้นที่สามารถยับยั้งการทำงานของ MQO ได้คือ ferulenol ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจจะศึกษาหาสาเหตุที่มีเพียง ferulenol เท่านั้นที่มีฤทธิ์ยับยั้ง โดยจะทำการคำนวณทำนายโครงสร้างการเข้าจับระหว่าง MQO กับสารต่าง ๆ ด้วยเทคนิคการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล (molecular docking calculation) จากนั้นวิเคราะห์เปรียบเทียบอันตรกิริยาระหว่าง MQO กับสารต่าง ๆ เหล่านี้

1.2 วัตถุประสงค์และขอบเขตของงานวิจัย

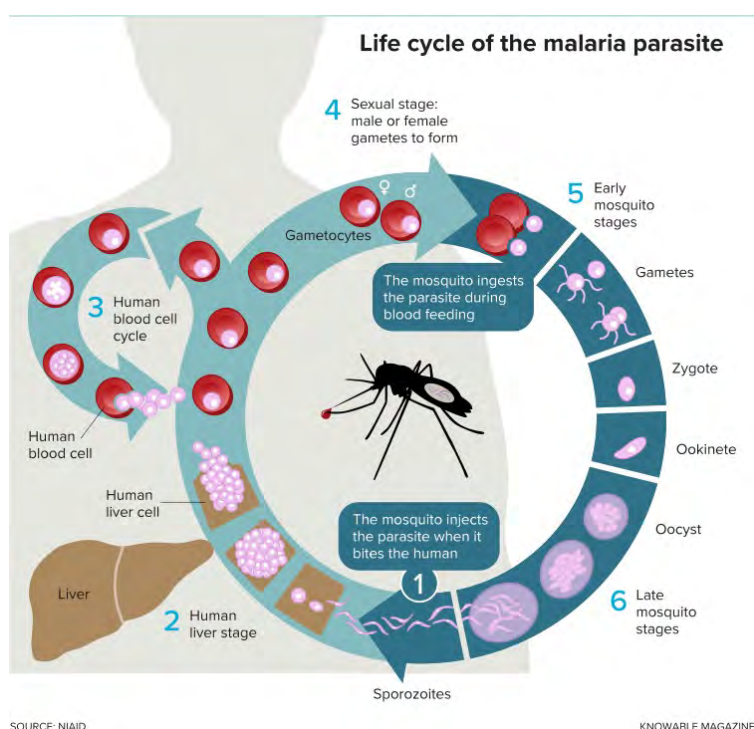
ศึกษาหาโครงสร้างการเข้าจับและอันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์มาเลทควิโนนออกซิโดรีดักเตสกับสารยับยั้งต่าง ๆ เพื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบหาสาเหตุของการมีฤทธิ์ยับยั้งของสาร ferulenol

1.3 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

1.3.1 โรคมาลาเรียและเชื้อมาลาเรีย

โรคมาลาเรียเกิดจากเชื้อโปรโตซัวในสกุลพลาสมาเดียม (plasmodium) ที่แพร่เข้าสู่ร่างกายคนจากการกัดของยุงก้นปล่องเพศเมีย (*Anopheles Spp.*) โดยเชื้อมาลาเรียที่สามารถติดต่อสู่คนมีอยู่ทั้งหมด 5 สายพันธุ์ คือ ฟัลซิพารัม (*Falciparum*), ไวแว็กซ์ (*Vivax*), มาลาริโอ (*Malariae*), โอวาเล (*Ovale*) และโนว์เลซี (*Knowlesi*) อาการของผู้ป่วยที่ติดเชื้อมาลาเรียคือ มีไข้สูง หนาวสั่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย อูจจาระเป็นเลือด โรคมาลาเรียพบมากในเขตที่มีภูมิอากาศร้อนชื้นและเขตอบอุ่น ทั้งนี้ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงและเป็นอันตรายถึงชีวิตจากการติดเชื้อมาลาเรีย เช่น ภาวะโลหิตจาง, อวัยวะภายในล้มเหลว, ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ และภาวะการหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) เป็นต้น [6-8]

วงจรชีวิตของเชื้อมาลาเรีย (รูปที่ 1.1) เป็นข้อมูลสำคัญและจำเป็นต่อการค้นหาเป้าหมายในการพัฒนายารักษาโรคมาลาเรีย [9-11] โดยวงจรชีวิตของเชื้อมาลาเรียเป็นดังนี้



รูปที่ 1.1 วงจรชีวิตของเชื้อมาลาเรีย

ที่มา <https://www.knowablemagazine.org/article/health-disease/2018/resistance-threatens-recent-success-seen-battle-against-malaria>

ขั้นที่หนึ่ง ยุงก้นปล่องเพศเมียที่มีเชื้อมาลาเรียมากัดคนแล้วปล่อยเชื้อเข้าสู่กระแสเลือด

ชั้นที่สอง	Human liver stage เชื้อมาลาเรียจะเข้าไปอยู่ในเซลล์ตับของผู้ป่วย เจริญเติบโตและแบ่งตัวเพื่อเพิ่มจำนวน (การขยายพันธุ์แบบไม่อาศัยเพศ)
ชั้นที่สาม	Human blood cell cycle เชื้อมาลาเรียออกจากเซลล์ตับเข้าสู่เซลล์เม็ดเลือดแดง เจริญเติบโต และแบ่งตัว เพิ่มจำนวน (การขยายพันธุ์แบบไม่อาศัยเพศ)
ชั้นที่สี่	Sexual stage เชื้อมาลาเรียบางส่วนเจริญเติบโตเป็นเชื้อชนิดมีเพศอยู่ภายในเม็ดเลือดแดง ซึ่งเป็นระยะที่สามารถติดต่อไปสู่ยุงอีกตัวที่มากัดได้
ชั้นที่ห้า	Early mosquito stages เมื่อยุงกัดและดูดเลือดผู้ป่วยไปแล้ว ก็จะได้รับเชื้อมาลาเรียเข้าไปที่กระเพาะอาหาร เชื้อมาลาเรียที่มีเพศก็จะผสมพันธุ์ (การขยายพันธุ์แบบอาศัยเพศ) ได้ตัวอ่อนของเชื้อเจริญเติบโต และมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวน
ชั้นที่หก	Late mosquito stages เชื้อมาลาเรียจะออกจากกระเพาะอาหารของยุง และเข้าไปสู่ต่อมน้ำลายของยุง ระยะนี้เป็นระยะที่เชื้อจะแพร่ไปสู่คนอื่นต่อได้

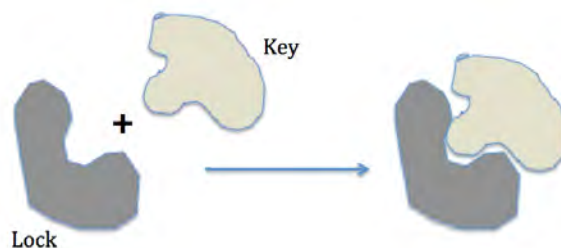
1.3.2 เอนไซม์มาเลทควิโนออกซิโดรีดักเตส

เชื้อมาลาเรียสายพันธุ์ *falciparum* เป็นพาหะนำโรคมมาลาเรียที่พบมากที่สุดในโลก ซึ่งมีผู้ป่วยโรคมมาลาเรียประมาณ 212 ล้านคนและมีผู้เสียชีวิตประมาณ 429,000 คนต่อปี เชื้อมาลาเรียสายพันธุ์ดังกล่าวมีมีส่วนใหญ่ที่จำเป็นต่อเอนไซม์ในกระบวนการถ่ายโอนอิเล็กตรอนในไมโตรคอนเดรีย (mitochondria electron transport chain, ETC) ซึ่งมีความสำคัญต่อการดำรงชีวิตของเชื้อมาลาเรีย โดยหนึ่งในเอนไซม์ที่สำคัญในกระบวนการ ETC คือ เอนไซม์มาเลทควิโนออกซิโดรีดักเตส ซึ่งเป็นหนึ่งในเอนไซม์เป้าหมายใหม่ที่น่าสนใจสำหรับการพัฒนาการรักษาโรคมมาลาเรีย [10] โดยเอนไซม์มาเลทควิโนออกซิโดรีดักเตสเป็นเอนไซม์ที่มีหมู่อะมิโนต่อกันเป็นสายยาว มี flavin adenine dinucleotide (FAD) ทำหน้าที่เป็น coenzyme เร่งปฏิกิริยาในกระบวนการถ่ายโอนอิเล็กตรอน

1.3.3 เทคนิคการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล

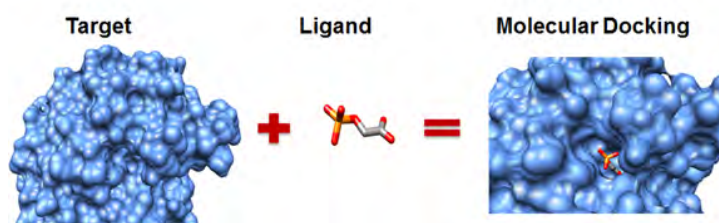
เทคนิคการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล (molecular docking calculation) เป็นเทคนิคทางเคมีคอมพิวเตอร์ที่จำลองการเข้าจับของโมเลกุล 2 โมเลกุล เพื่อหารูปแบบการเข้าจับที่เหมาะสมเปรียบเสมือนแม่กุญแจและลูกกุญแจ (lock and key model) ดังแสดงในรูปที่ 1.2 และ 1.3 โดยสารที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ เช่น โปรตีนหรือเอนไซม์เป้าหมาย ทำหน้าที่เป็นตัวรับ (receptor) เปรียบเสมือนแม่กุญแจ และลิแกนด์หรือตัวยับยั้ง (inhibitor) เปรียบเสมือนลูกกุญแจ ถ้าเอนไซม์เป้าหมายกับตัวยับยั้งสามารถจับกันได้พอดีและเหมาะสม จะได้ค่าพลังงานการยึดจับกันที่มีค่าต่ำ แสดงถึงการเข้าจับกันนั้นมีความเสถียร พลังงานการยึดจับคำนวณได้จากอันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์เป้าหมายกับตัวยับยั้ง เช่น พันธะไฮโดรเจน (Hydrogen bond), แรงแวนเดอร์วาลส์ (Van

der Waals forces), แรงดึงดูดระหว่างโมเลกุลที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic interaction) และ แรงดึงดูดทางไฟฟ้า (electrostatic interaction) [11-12]



รูปที่ 1.2 lock and key model

ที่มา https://www.researchgate.net/figure/Lock-and-Key-Model_fig3_307603273



รูปที่ 1.3 การจำลองการเข้าจับเชิงโมเลกุล

ที่มา <https://www.slideshare.net/palliyath91/molecular-docking-32695758>

ปัจจุบันมีโปรแกรมที่ใช้สำหรับการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลหลายโปรแกรม เช่น AutoDock 4, AutoDock Vina, DOCK, FlexX, Glide, GOLD เป็นต้น ในงานวิจัยนี้เลือกใช้โปรแกรม AutoDock Vina เนื่องจากเป็นโปรแกรมที่มีประสิทธิภาพ ให้ความถูกต้องแม่นยำสูง ใช้งานง่าย และได้รับความนิยมใช้กันมากสำหรับการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล โดยโปรแกรมนี้จะใช้เทคนิค genetic algorithm ในการค้นหารูปแบบการเข้าจับที่ดีที่สุด

1.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

จากงานวิจัยที่ผ่านมาของ Christopher V. Plowe [1] พบว่าการดื้อยาของเชื้อมาลาเรียยังคงเป็นปัญหาสำคัญที่ต้องได้รับการแก้ไข โดยสาเหตุเกิดจากเชื้อมาลาเรียสายพันธุ์ต่าง ๆ มีวิวัฒนาการและการกลายพันธุ์เกิดขึ้น ทำให้มีความต้านทานต่อยารักษาโรคมมาลาเรียเกือบทุกชนิด ซึ่งเชื้อมาลาเรียที่พบว่ามีฤทธิ์ดื้อยามากที่สุด คือ สายพันธุ์พลาสโมเดียม ฟัลซิพารัม (*Plasmodium Falciparum*)

จากงานวิจัยที่เกี่ยวข้องของ Sahil Kumar และคณะ [2] พบว่า การพัฒนายารักษาโรคมมาลาเรียในปัจจุบันมุ่งเน้นศึกษาหาเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการต่าง ๆ ของเชื้อมาลาเรีย เช่น กระบวนการที่เกี่ยวข้องในฟูดแวคิวโอล (Food vacuole), การสังเคราะห์กรดไขมัน, กระบวนการเมแทบอลิซึมต่าง ๆ ใน

ไซโทพลาสซึม, พลาสโตเดียมไมโทคอนเดรีย (Plasmodial mitochondrial) เพื่อต้องพัฒนารักษาโรคมalaria ใหม่ๆที่มีสารเคมีหรือสารยับยั้งที่เฉพาะกับเอนไซม์เหล่านั้น โดยเอนไซม์มาเลทควิโนนออกซิโดรีดักเตสเป็นเอนไซม์ตัวหนึ่งที่อาศัยอยู่ในเชื้อมาลาเรีย มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการถ่ายโอนอิเล็กตรอนในไมโทคอนเดรีย (mitochondria electron transport chain, ETC) ซึ่งเป็นกระบวนการที่สำคัญในการดำรงชีวิตของเชื้อมาลาเรีย [2]

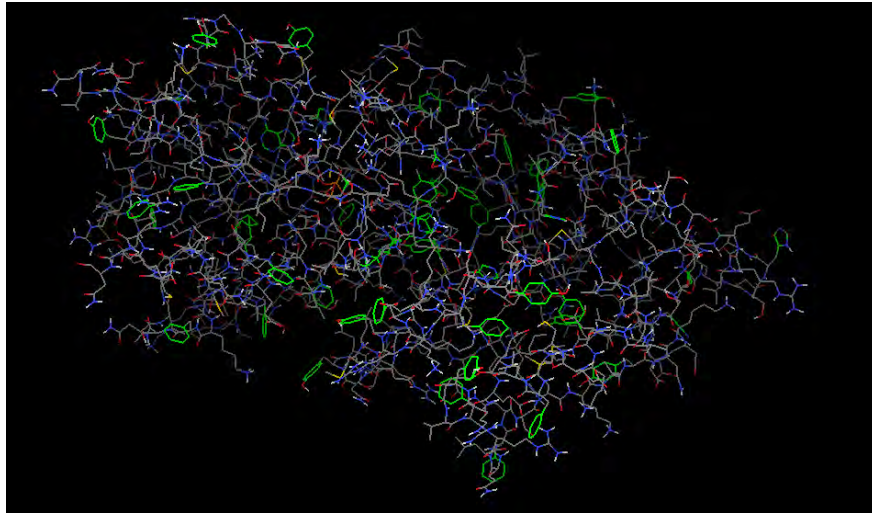
งานวิจัยของ D. Hartuti และคณะ [5] ได้ทำการศึกษาค้นหาสารยับยั้งการทำงานของมาเลทควิโนนออกซิโดรีดักเตส เนื่องจากเป็นเอนไซม์เป้าหมายที่น่าสนใจสำหรับการพัฒนาตัวใหม่ในการรักษาโรคมalaria และยังไม่มียาวิจัยฉบับใดที่ทำการศึกษาค้นหาสารยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าว โดยผู้วิจัยนำสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ที่อยู่ในวงศ์เดียวกันกับ MQO มาจำนวน 113 ตัว ซึ่งยับยั้งเอนไซม์แต่ละกลุ่มที่อยู่ในไมโทคอนเดรีย โดยแบ่งออกเป็นทั้งหมด 10 กลุ่ม แล้วศึกษาฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของ MQO จากผลการลองที่ได้พบว่ามีเพียงสาร ferulenol ตัวเดียวเท่านั้นที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ MQO

บทที่ 2 การทดลอง

2.1 การเตรียมโครงสร้างสามมิติของเอนไซม์มาเลทควิโนออกซิโดรีดักเตส

2.1.1 เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลโครงสร้างสามมิติทางการทดลองของ MQO ผู้วิจัยจึงจะต้องทำการสร้างโครงสร้างสามมิติด้วยเทคนิคทางเคมีคอมพิวเตอร์ โดยเริ่มต้นจากการค้นหาข้อมูลเกี่ยวกับลำดับของกรดอะมิโน (sequences) ของเอนไซม์ MQO

2.1.2 สร้างโครงสร้าง 3 มิติของเอนไซม์ MQO ด้วยเทคนิค homology modeling โดยใช้ RaptorX web servers [13] แสดงดังในรูปที่ 2.1



รูปที่ 2.1 โครงสร้าง 3 มิติของเอนไซม์ MQO

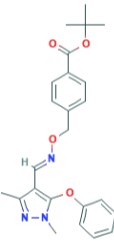
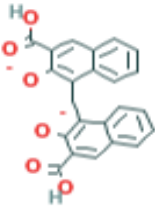
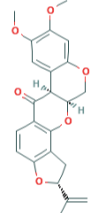
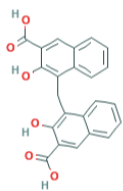
2.1.3 หาข้อมูลเกี่ยวกับตำแหน่งบริเวณเข้าจับ (binding site)

2.1.4 เปิดไฟล์ที่ได้ในโปรแกรม AutodockTools (ADT) โดยโปรแกรมจะทำการคำนวณประจุมอดแบบ Gasteiger ให้ และเติมอะตอมไฮโดรเจน พร้อมทั้งเติมพารามิเตอร์ที่จำเป็นต่อการเข้าจับ จากนั้นบันทึกไฟล์ในรูปแบบนามสกุล pdbqt

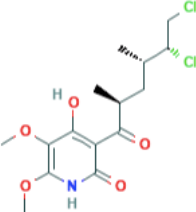
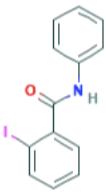
2.2 การเตรียมโครงสร้างสามมิติของสารยับยั้งเอนไซม์ MQO 73 ตัว


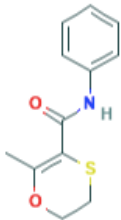
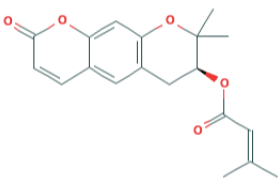
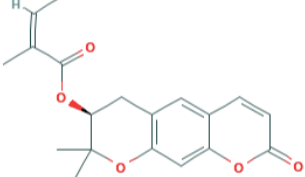
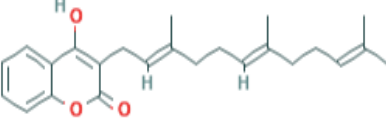
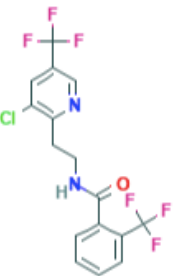

2.2.1 ค้นหาข้อมูลเกี่ยวกับโครงสร้างโมเลกุลของสารยับยั้ง 73 ตัว โดยแบ่งสารออกได้เป็น 10 กลุ่มตามเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการถ่ายโอนอิเล็กตรอนในไมโทคอนเดรีย ดังแสดงในตารางที่ 2.1 ถึง 2.10

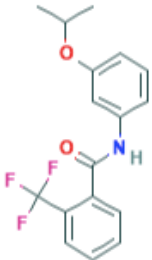
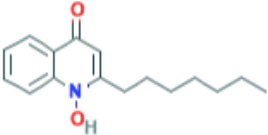
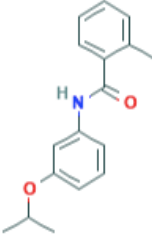
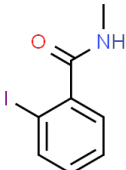
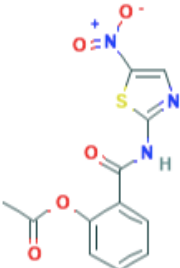
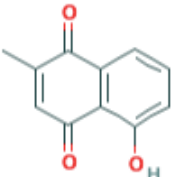
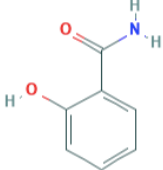
ตารางที่ 2.1 โครงสร้าง 2 มิติของสารยับยั้งกลุ่ม CI จำนวน 4 ตัว

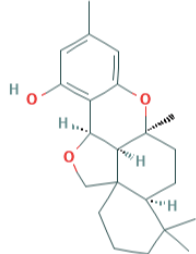
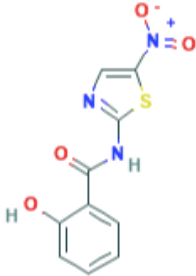
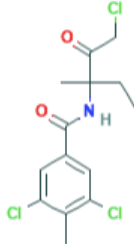
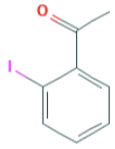
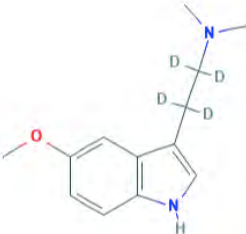
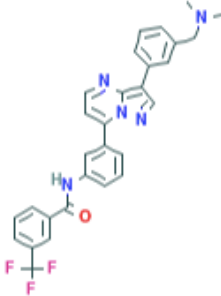
No.	Name	Chemical Structure
1	Fenpyroximate	
2	Pyrinium pamoate	
3	Rotenone	
4	Pamoic acid	

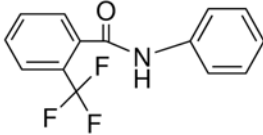
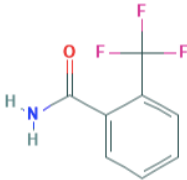
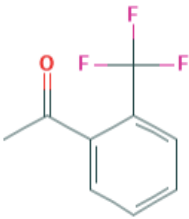
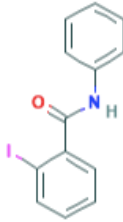
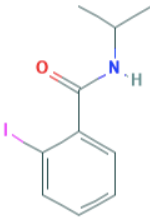
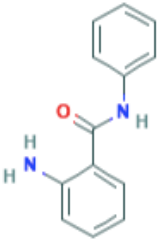
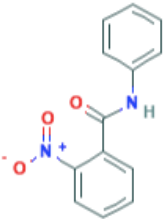
ตารางที่ 2.2 โครงสร้าง 2 มิติของสารยับยั้งกลุ่ม CII จำนวน 33 ตัว

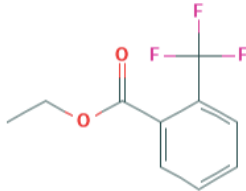
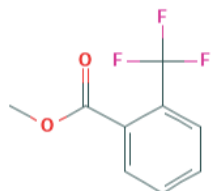
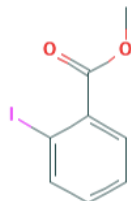
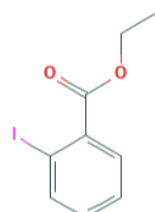
No.	Name	Chemical Structure
5	Atpenin A5	
6	Benodanil	

No.	Name	Chemical Structure
7	Bixafen	 <p>The chemical structure of Bixafen consists of a 1-methyl-1H-imidazole ring system. One of the imidazole ring carbons is substituted with a 2,4-difluorophenyl group. The other imidazole ring carbon is substituted with a 2-(2,4-dichlorophenyl)phenyl group.</p>
8	Carboxin	 <p>The chemical structure of Carboxin is a 2-thioxo-1,2,4-dioxane derivative. It features a six-membered ring containing one sulfur atom and one oxygen atom. The ring is substituted with a methyl group, a carbonyl group, and a phenylamino group.</p>
9	Decursin	 <p>The chemical structure of Decursin is a complex polycyclic molecule. It features a central benzene ring fused to a six-membered ring containing two oxygen atoms. A side chain is attached to the six-membered ring, containing a methyl group, a methoxy group, and a propenoate ester group.</p>
10	Decursinol angelate	 <p>The chemical structure of Decursinol angelate is a complex polycyclic molecule. It features a central benzene ring fused to a six-membered ring containing two oxygen atoms. A side chain is attached to the six-membered ring, containing a methyl group, a methoxy group, and an angelate ester group.</p>
11	Ferulenol	 <p>The chemical structure of Ferulenol is a complex polycyclic molecule. It features a central benzene ring fused to a six-membered ring containing two oxygen atoms. A side chain is attached to the six-membered ring, containing a methyl group, a hydroxyl group, and a long unsaturated side chain.</p>
12	Fluopyram	 <p>The chemical structure of Fluopyram is a complex polycyclic molecule. It features a central benzene ring fused to a six-membered ring containing two oxygen atoms. A side chain is attached to the six-membered ring, containing a methyl group, a hydroxyl group, and a long unsaturated side chain.</p>
13	Flusulfamide	 <p>The chemical structure of Flusulfamide is a complex polycyclic molecule. It features a central benzene ring fused to a six-membered ring containing two oxygen atoms. A side chain is attached to the six-membered ring, containing a methyl group, a hydroxyl group, and a long unsaturated side chain.</p>

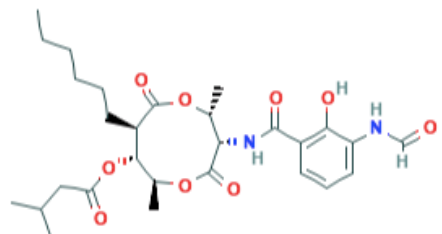
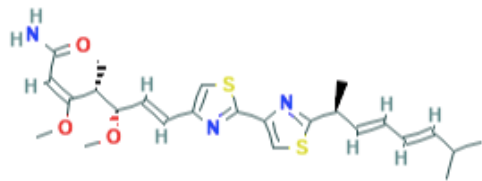
No.	Name	Chemical Structure
14	Flutolanil	
15	HQNO	
18	Mepronil	
19	Methyl-2-iodobenzamide	
20	Nitazoxanide	
21	Plumbagin	
22	Salicylanide	

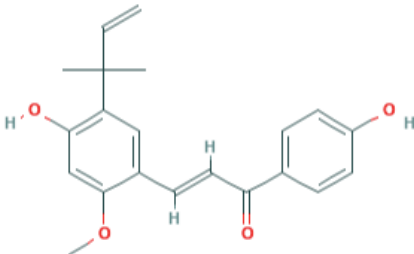
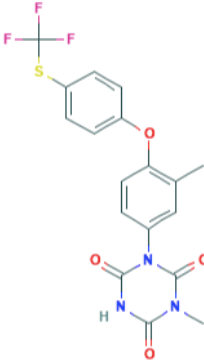
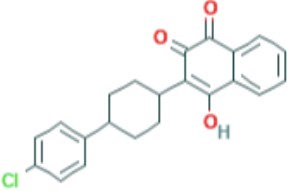
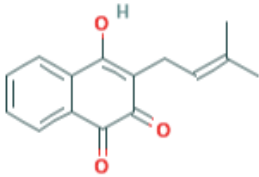
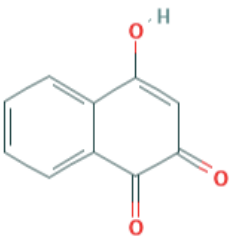
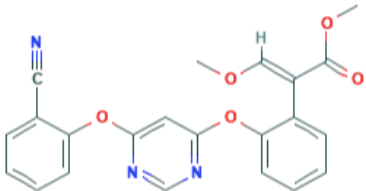
No.	Name	Chemical Structure
23	Siccanin	
25	Tizoxanide	
27	Zoxamide	
28	2-Iodoacetophenone	
29	5-MeO-Coumarin	
30	N-[3-[(dimethylamino)methyl]phenyl]-2-(trifluoromethyl)-Benzamide	

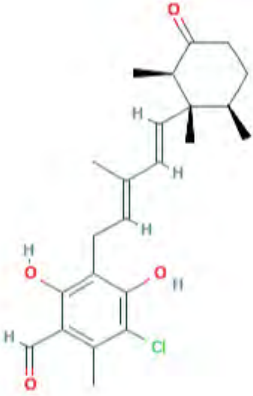
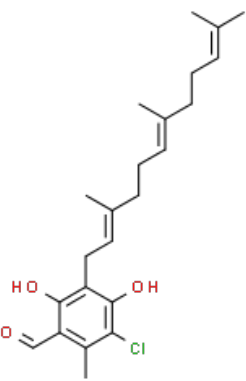
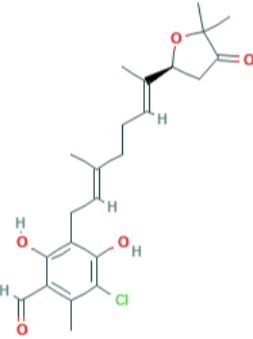
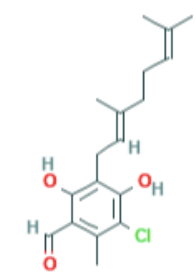
No.	Name	Chemical Structure
31	2-(trifluoromethyl) benzanilide	
33	2-(trifluoromethyl) benzamide	
34	2-(trifluoromethyl) acetophenone	
35	2-iodobenzanilide	
38	2-iodo-N-(1-methylethyl) benzamide	
39	2-aminobenzanilide	
40	2-nitro-N-phenylbenzamide	

No.	Name	Chemical Structure
41	Etyl-2-(trifluoromethyl) benzoate	
42	Metyl-2-(trifluoromethyl) benzoate	
43	Metyl-2-iodo benzoate	
44	Etyl-2-iodo benzoate	

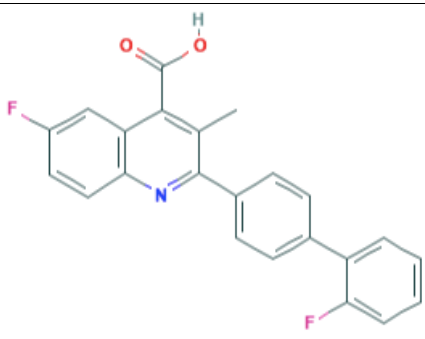
ตารางที่ 2.3 โครงสร้าง 2 มิติของสารยับยั้งกลุ่ม CIII จำนวน 12 ตัว

No.	Name	Chemical Structure
45	Antimycin A	
46	Myxothiazol	

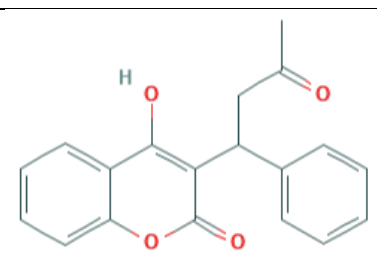
No.	Name	Chemical Structure
47	Licochalcone A	 <p>The chemical structure of Licochalcone A consists of a central trans-chalcone backbone. The chalcone backbone is formed by a propenoic acid derivative (with a methyl group at the alpha position) linked to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a methoxy group (-OCH₃) at the 3-position and a 3-methylbut-3-en-2-yl group at the 4-position. The propenoic acid part is substituted with a hydroxyl group (-OH) at the beta position.</p>
48	Toltrazuril	 <p>The chemical structure of Toltrazuril features a central pyrimidopyrimidinone ring system. This ring is substituted with a methyl group (-CH₃) at the 2-position, a hydroxyl group (-OH) at the 4-position, and a 4-(trifluoromethyl)phenoxy group at the 6-position. The trifluoromethyl group is represented as a central carbon atom bonded to three fluorine atoms.</p>
49	Atovaquone	 <p>The chemical structure of Atovaquone is a naphthoquinone derivative. It consists of a naphthalene ring system with two carbonyl groups (=O) at the 1 and 8 positions. At the 3-position, there is a hydroxyl group (-OH). At the 4-position, there is a cyclohexane ring, which is further substituted with a 4-chlorophenyl group (-C₆H₄-Cl).</p>
51	Lapachol	 <p>The chemical structure of Lapachol is a naphthoquinone derivative. It consists of a naphthalene ring system with two carbonyl groups (=O) at the 1 and 8 positions. At the 3-position, there is a hydroxyl group (-OH). At the 4-position, there is a prop-1-en-2-yl side chain (-CH₂-CH=C(CH₃)).</p>
52	Lawsone	 <p>The chemical structure of Lawsone is a naphthoquinone derivative. It consists of a naphthalene ring system with two carbonyl groups (=O) at the 1 and 8 positions. At the 3-position, there is a hydroxyl group (-OH).</p>
53	Azoxystrobin	 <p>The chemical structure of Azoxystrobin is a complex molecule. It features a central pyrimidopyrimidinone ring system. This ring is substituted with a cyano group (-C≡N) at the 2-position, a hydroxyl group (-OH) at the 4-position, and two phenoxy groups at the 6-position. One of the phenoxy groups is substituted with a methoxy group (-OCH₃) at the 3-position. The other phenoxy group is substituted with a prop-1-en-2-yl side chain (-CH₂-CH=C(CH₃)) at the 3-position.</p>

No.	Name	Chemical Structure
54	Ascochlorin	 <p>The chemical structure of Ascochlorin consists of a central benzene ring with a chlorine atom at the 4-position and a methyl group at the 5-position. It is substituted with a formyl group (-CHO) at the 2-position, a hydroxyl group (-OH) at the 3-position, and a side chain at the 1-position. The side chain is a 2,6-dimethylhept-5-enal derivative, where the aldehyde group is attached to the benzene ring via its carbonyl carbon, and the terminal methyl group is on the double bond.</p>
57	Illicolin A	 <p>The chemical structure of Illicolin A features a central benzene ring with a chlorine atom at the 4-position and a methyl group at the 5-position. It has a formyl group (-CHO) at the 2-position and hydroxyl groups (-OH) at the 3 and 6 positions. The side chain at the 1-position is a 2,6-dimethylhept-5-enal derivative, where the aldehyde group is attached to the benzene ring via its carbonyl carbon, and the terminal methyl group is on the double bond.</p>
85	(±) Acetyl Ascofuranone	 <p>The chemical structure of (±) Acetyl Ascofuranone is similar to Ascochlorin, with a central benzene ring substituted with a chlorine atom at the 4-position, a methyl group at the 5-position, a formyl group at the 2-position, and hydroxyl groups at the 3 and 6 positions. The side chain at the 1-position is a 2,6-dimethylhept-5-enal derivative, where the aldehyde group is attached to the benzene ring via its carbonyl carbon, and the terminal methyl group is on the double bond. The side chain is further substituted with an acetyl group (-COCH₃) at the 2-position of the heptene chain.</p>
88	Colletochlorin B	 <p>The chemical structure of Colletochlorin B is similar to Illicolin A, with a central benzene ring substituted with a chlorine atom at the 4-position, a methyl group at the 5-position, a formyl group at the 2-position, and hydroxyl groups at the 3 and 6 positions. The side chain at the 1-position is a 2,6-dimethylhept-5-enal derivative, where the aldehyde group is attached to the benzene ring via its carbonyl carbon, and the terminal methyl group is on the double bond.</p>

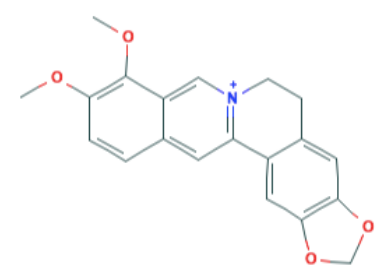
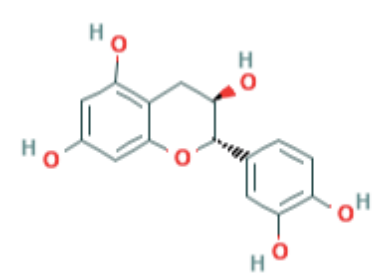
ตารางที่ 2.4 โครงสร้าง 2 มิติของสารยับยั้งกลุ่ม DHODH จำนวน 1 ตัว

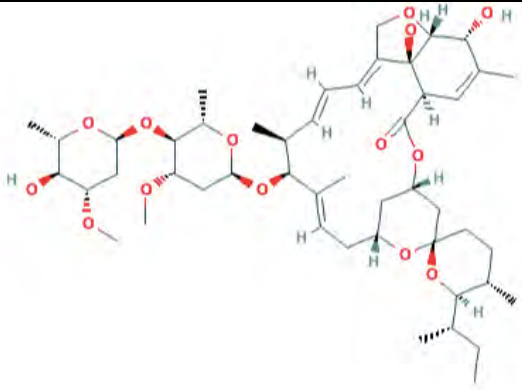
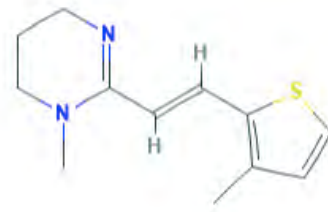
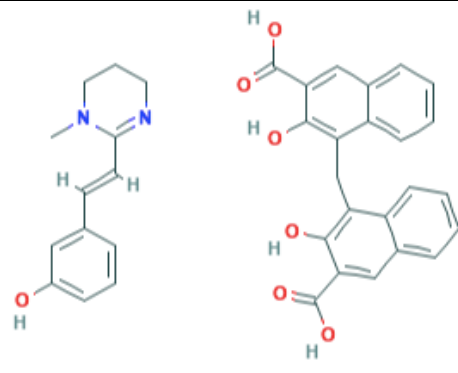
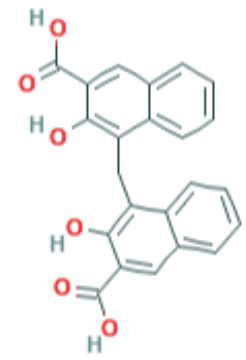
No.	Name	Chemical Structure
89	Brequinar	 The chemical structure of Brequinar is a pyridine ring substituted with a methyl group at the 2-position, a 4-fluorophenyl group at the 3-position, and a 4-(2-fluorophenyl)phenyl group at the 4-position. A carboxylic acid group is attached to the 5-position of the pyridine ring.

ตารางที่ 2.5 โครงสร้าง 2 มิติของสารยับยั้งกลุ่ม VKOR จำนวน 1 ตัว

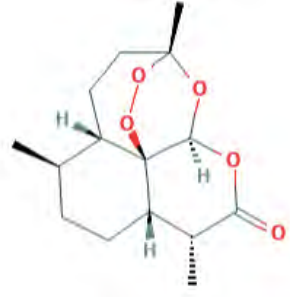
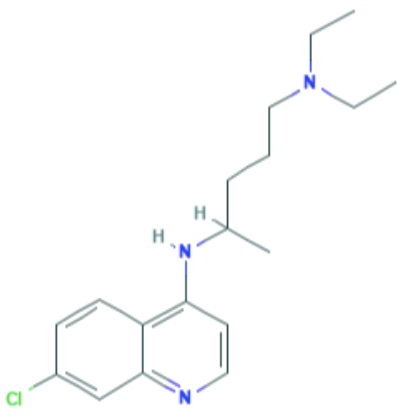
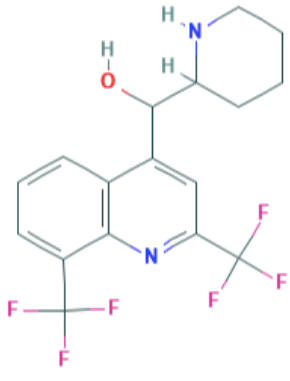
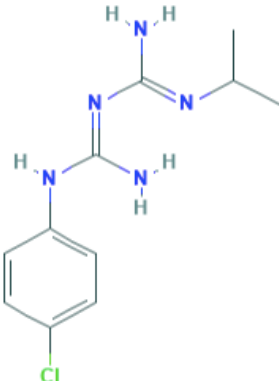
No.	Name	Chemical Structure
90	Warfarin	 The chemical structure of Warfarin is a coumatin core consisting of a benzofuran ring system with a 4-oxo-2-phenylbutyl side chain at the 3-position and a 4-hydroxy-2-oxo-1-phenylethyl side chain at the 4-position.

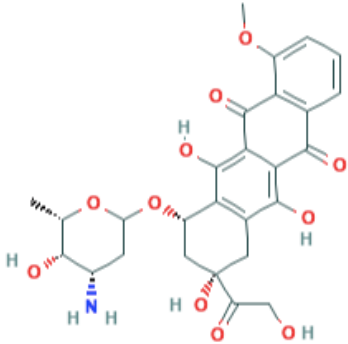
ตารางที่ 2.6 โครงสร้าง 2 มิติของสารยับยั้งกลุ่ม Helminth จำนวน 6 ตัว

No.	Name	Chemical Structure
91	Berberine	 The chemical structure of Berberine is a complex polycyclic alkaloid consisting of a quinuclidine ring system fused to a benzene ring and a benzofuran ring system. It features two methoxy groups on the benzene ring and a quaternary nitrogen atom.
92	Catechin	 The chemical structure of Catechin is a flavan-3-ol consisting of a chromane ring system with a 2,4,6-trihydroxyphenyl group at the 2-position and a 3,4,5-trihydroxyphenyl group at the 3-position.

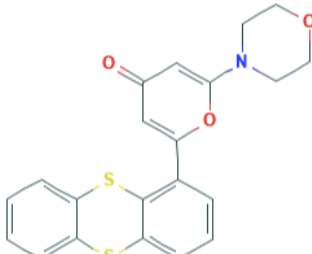
No.	Name	Chemical Structure
93	Ivermectin	 <p>The chemical structure of Ivermectin is a complex polycyclic molecule. It features a central macrocyclic ring system with several lactone and ether linkages. The structure is highly stereoselective, with numerous chiral centers indicated by wedged and dashed bonds. It includes a decalin core and a complex side chain with multiple hydroxyl and methyl groups.</p>
94	Morantel	 <p>The chemical structure of Morantel consists of a piperazine ring system. One nitrogen atom is substituted with a methyl group, and the other is part of an imine-like structure. This is connected via a double bond to a carbon atom, which is further substituted with a hydrogen atom and a thiophene ring. The thiophene ring has a methyl group at the 2-position.</p>
95	Oxantel pamoate	 <p>The chemical structure of Oxantel pamoate is shown as two separate components. On the left is the Oxantel moiety, which consists of a piperazine ring with a methyl group on one nitrogen and an imine-like structure on the other, connected to a para-substituted benzene ring. On the right is the pamoate moiety, which consists of two naphthalene rings. Each naphthalene ring has a carboxylic acid group at the 1-position and a hydroxyl group at the 2-position. The two naphthalene rings are connected at their 5-positions.</p>
96	Pyrantel pamoate	 <p>The chemical structure of Pyrantel pamoate is shown as two separate components. On the left is the Pyrantel moiety, which consists of a piperazine ring with a methyl group on one nitrogen and an imine-like structure on the other, connected to a para-substituted benzene ring. On the right is the pamoate moiety, which consists of two naphthalene rings. Each naphthalene ring has a carboxylic acid group at the 1-position and a hydroxyl group at the 2-position. The two naphthalene rings are connected at their 5-positions.</p>

ตารางที่ 2.7 โครงสร้าง 2 มิติของสารยับยั้งกลุ่ม Malaria จำนวน 5 ตัว

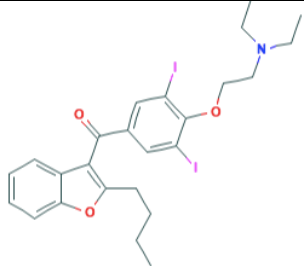
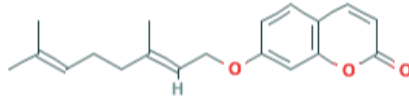
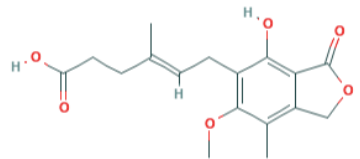
No.	Name	Chemical Structure
97	Artemisinin	
98	Chloroquine	
99	Mefloquine	
100	Proguanil	

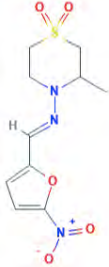
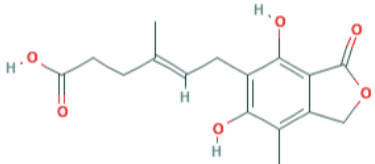
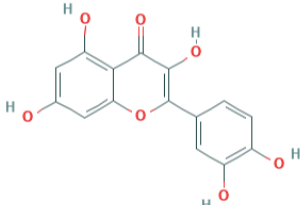
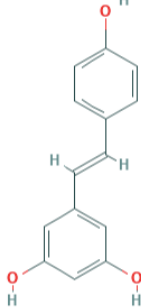
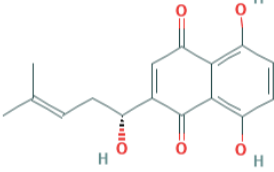
No.	Name	Chemical Structure
101	Doxorubicin	

ตารางที่ 2.8 โครงสร้าง 2 มิติของสารยับยั้งกลุ่ม Toxoplasma จำนวน 1 ตัว

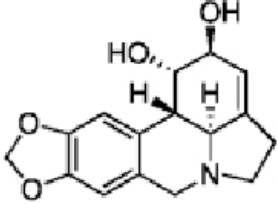
No.	Name	Chemical Structure
102	KU-55933	

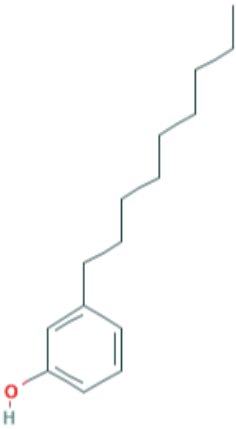
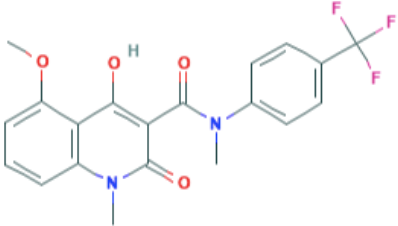
ตารางที่ 2.9 โครงสร้าง 2 มิติของสารยับยั้งกลุ่ม Trypanosomatid จำนวน 8 ตัว

No.	Name	Chemical Structure
103	Amiodarone	
104	Auraptene	
105	Mycophenolic acid	

No.	Name	Chemical Structure
106	Nifurtimox	
107	O-Desmethyl-Mycophenolic acid	
108	Quercetin	
109	Resveratrol	
110	Shikonin	

ตารางที่ 2.10 โครงสร้าง 2 มิติของสารยับยั้งกลุ่ม Mitochondria จำนวน 3 ตัว

No.	Name	Chemical Structure
111	Lycoline	

No.	Name	Chemical Structure
112	3-Nonylphenol	
113	Tasquinimod	

2.2.2 สร้างโครงสร้าง 3 มิติของสารยับยั้ง 73 ตัว โดยใช้โปรแกรม HyperChem รวมทั้งทำการคำนวณปรับโครงสร้าง (geometry optimization) ด้วยวิธี molecular mechanics จากนั้นบันทึกไฟล์ในรูปแบบนามสกุล .mol

2.2.3 เปิดไฟล์นามสกุล .mol ในโปรแกรม Discovery Studio 2019 Client [14] จากนั้นบันทึกไฟล์ให้เป็นนามสกุล pdb

2.2.4 เปิดไฟล์ที่ได้ในโปรแกรม AutodockTools (ADT) ทำการผนวกอะตอมไฮโดรเจนชนิดนอนโพลาร์ (อะตอมไฮโดรเจนที่ไม่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนได้) เข้ากับอะตอมที่มันต่ออยู่ พร้อมทั้งจัดเตรียมข้อมูลของพันธะที่หมุนได้ในโมเลกุล เพื่อทำ flexible docking

2.3 คำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งทั้ง 73 ตัว

2.3.1 เปิดโปรแกรม VEGA ZZ [15] เลือกเมนู calculate ไปที่ Docking ไปที่ Vina docking จากนั้นทำการกำหนดขนาดของกล่องขอบเขตค้นหาให้ครอบคลุมบริเวณเข้าจับ (binding site) โดยใส่ค่าขนาดของโมเลกุลในแต่ละแกนในเมนู Size ซึ่งค่าเหล่านี้คือขนาดของกล่องขอบเขตการค้นหาตามแกน x, y และ z ตามลำดับ

2.3.2 กำหนดค่าพารามิเตอร์สำหรับการคำนวณ โดยกดปุ่ม open ไฟล์ Receptor ที่เตรียมได้จากข้อ 2.1.4 และ open ไฟล์ Ligand ที่เตรียมได้จากข้อ 2.2.4 จากนั้นกดปุ่ม run โดยโปรแกรม VEGA ZZ จะเรียก

โปรแกรม AutoDock Vina ขึ้นมาคำนวณ ซึ่งจะมีหน้าต่างแสดงการคำนวณเปิดขึ้นมา ให้รอจนกระทั่งการคำนวณเสร็จสิ้น ไฟล์ผลการคำนวณที่ได้จะบันทึกให้โดยอัตโนมัติในรูปแบบของนามสกุล pdbqt

2.4 การวิเคราะห์ผลโครงสร้างการเข้าจับ

2.4.1 ใช้โปรแกรม VEGA ZZ เปิดไฟล์ผลการคำนวณ โดยโปรแกรมจะแสดงโครงสร้างของสารยับยั้งที่ได้จากการคำนวณการเข้าจับ จากนั้นให้ทำการบันทึกโครงสร้างการเข้าจับลำดับแรกสุด เนื่องจากมีพลังงานการยึดจับน้อยที่สุด ซึ่งแสดงถึงการจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO และสารยับยั้งที่เสถียรที่สุด โดยกดที่เมนู File ไปที่ Save as แล้วบันทึกไฟล์ในรูปแบบ mol2

2.4.2 ใช้โปรแกรม Discovery Studio Visualizer วิเคราะห์หาคะตอมิโนในเอนไซม์ MQO ที่สามารถเกิดอันตรกิริยากับสารยับยั้งแต่ละชนิด

2.4.3 พิจารณาการเกิดอันตรกิริยาระหว่างสารยับยั้งกับเอนไซม์

2.4.4 วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างรูปแบบการเข้าจับกับค่าพลังงานการยึดจับ

บทที่ 3

ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง

3.1 ผลการศึกษาการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้ง

ทำการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในแต่ละกลุ่มเป้าหมาย เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของตำแหน่งในการเข้าจับ โดยจะแบ่งการวิเคราะห์เป็นแต่ละกลุ่มของสารยับยั้งดังนี้

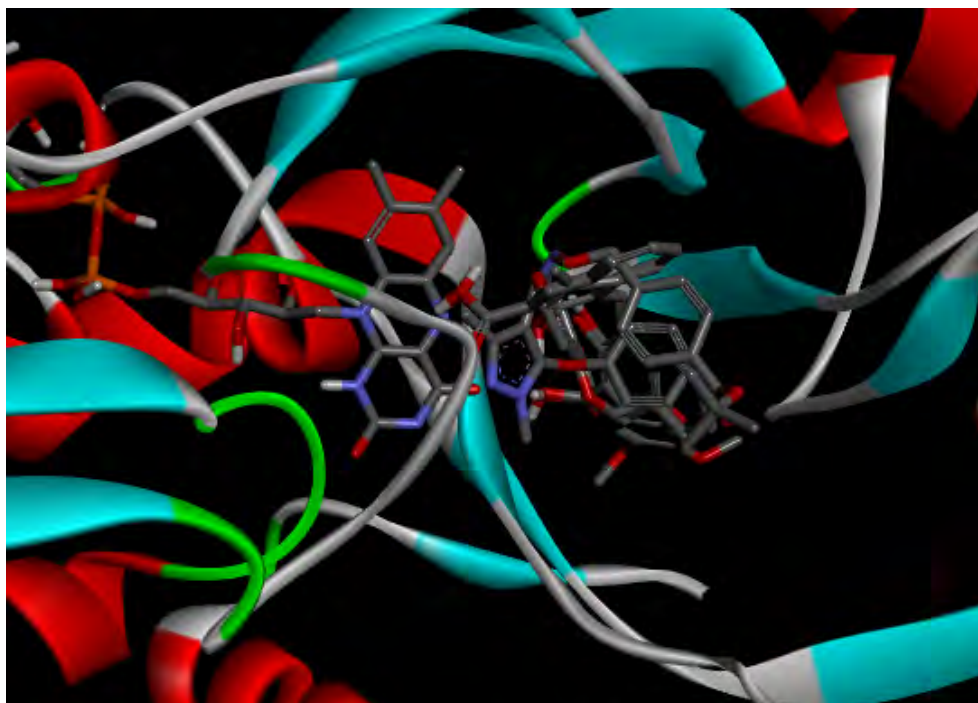
3.1.1 การเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม CI

ผลการคำนวณการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม CI จำนวน 4 ตัว ในบริเวณการเข้าจับด้วยโปรแกรม AutoDock Vina แสดงในตารางที่ 3.1 โดยแสดงค่าพลังงานการยึดจับ (Binding energy) และกรดอะมิโนที่สามารถเกิดอันตรกิริยากับกับสารยับยั้ง

ตารางที่ 3.1 ค่าพลังงานการยึดจับและผลการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม CI

Compound number	Binding energy (kcal/mol)	Amino acid											
		HIS 114	SER 119	THR 121	HIS 123	VAL 342	HIS 343	ASP 345	PRO 358	ARG 446	SER 454	LYS 455	FAD
1	-6.9	✓				✓	✓						✓
2	-9.0	✓							✓		✓	✓	✓
3	-6.9				✓			✓		✓			
4	-9.1		✓	✓					✓	✓		✓	

จากการพิจารณาค่าพลังงานการยึดจับ จะเห็นว่าสารยับยั้งทั้ง 4 ตัวมีค่าพลังงานการยึดจับที่ใกล้เคียงกัน โดยสารยับยั้งหมายเลข 4 มีค่าพลังงานการยึดจับต่ำที่สุด และเมื่อเปรียบเทียบตำแหน่งการเข้าจับของกรดอะมิโนในเอนไซม์ MQO จะเห็นได้ว่าสารยับยั้งในกลุ่ม CI จับกับกรดอะมิโนที่คล้ายกัน โดยจับกับกรดอะมิโน HIS114, PRO358, ARG446, LYS455 และ FAD มากที่สุด โครงสร้างการเข้าจับของสารยับยั้งกลุ่ม CI แสดงดังรูปที่ 3.1 โดยจะเห็นว่าบริเวณตำแหน่งของการเข้าจับของสารยับยั้งในกลุ่ม CI กับเอนไซม์ MQO มีลักษณะที่ใกล้เคียงกัน โดยอยู่ใกล้บริเวณของ FAD ซึ่งอาจเป็นผลมาจากโครงสร้างสองมิติของสารยับยั้งที่มีลักษณะใกล้เคียงกัน (ตารางที่ 2.1)



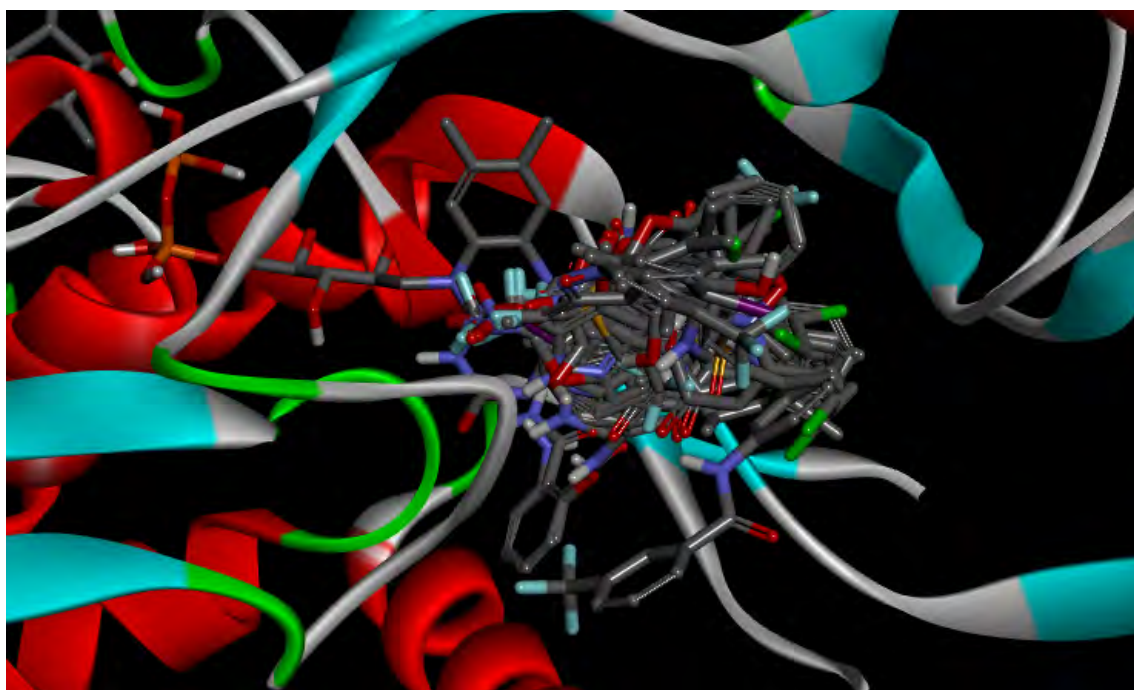
รูปที่ 3.1 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม CI

3.1.2 การเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม CII

ผลการคำนวณการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม CII จำนวน 33 ตัว ในบริเวณการเข้าจับด้วยโปรแกรม AutoDock Vina แสดงในตารางที่ 3.2 โดยแสดงค่าพลังงานการยึดจับ และกรดอะมิโนที่สามารถเกิดอันตรกิริยากับกับสารยับยั้ง

Compound number	Binding energy (kcal/mol)	Amino acid									
		THR 359	ALA 360	ARG 446	GLN 448	SER 453	SER 454	LYS 455	LYS 456	ALA 480	FAD
5	-6.8			✓				✓	✓		✓
6	-5.8										
7	-7.4							✓			✓
8	-6.0								✓		
9	-8.0			✓							✓
10	-8.2			✓							✓
11	-7.0								✓		✓
12	-7.9			✓	✓			✓			✓
13	-8.3	✓	✓		✓			✓			✓
14	-6.9		✓						✓		
15	-5.7								✓		
18	-6.5			✓							
19	-5.4			✓							
20	-7.7				✓			✓	✓		✓
21	-6.7							✓	✓		✓
22	-6.5								✓	✓	✓
23	-8.5		✓			✓					
25	-7.4				✓			✓			✓
27	-6.1		✓								
28	-5.0			✓							
29	-6.0			✓				✓			✓
30	-8.5					✓	✓	✓	✓		
31	-7.0		✓	✓							✓
33	-6.1			✓			✓	✓			✓
34	-6.2			✓			✓	✓			✓
35	-5.9		✓								
38	-5.4			✓							
39	-6.8										
40	-6.8		✓	✓							✓
41	-6.5			✓			✓	✓			✓
42	-6.4			✓			✓	✓			✓
43	-5.1			✓							
44	-5.5			✓			✓				

จากการพิจารณาค่าพลังงานการยึดจับ จะเห็นว่าสารยับยั้งทั้ง 33 ตัวมีค่าพลังงานการยึดจับที่ใกล้เคียงกัน โดยสารยับยั้งหมายเลข 23 และ 30 มีค่าพลังงานการยึดจับต่ำที่สุด และเมื่อเปรียบเทียบตำแหน่งการเข้าจับของ กรดอะมิโนในเอนไซม์ MQO จะเห็นได้ว่าสารยับยั้งในกลุ่ม CII จับกับชนิดของกรดอะมิโนที่คล้ายกัน ซึ่งจับกับ กรดอะมิโน HIS114 มากที่สุด โครงสร้างการเข้าจับของสารยับยั้งกลุ่ม CII แสดงดังรูปที่ 3.2 โดยจะเห็นว่าบริเวณ ตำแหน่งของการเข้าจับของสารยับยั้งในกลุ่ม CII กับเอนไซม์ MQO มีลักษณะที่ใกล้เคียงกัน โดยอยู่ใกล้บริเวณของ FAD ซึ่งอาจเป็นผลมาจากโครงสร้างสองมิติของสารยับยั้งที่มีลักษณะใกล้เคียงกัน (ตารางที่ 2.2)



รูปที่ 3.2 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม CII

3.1.3 การเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม CIII

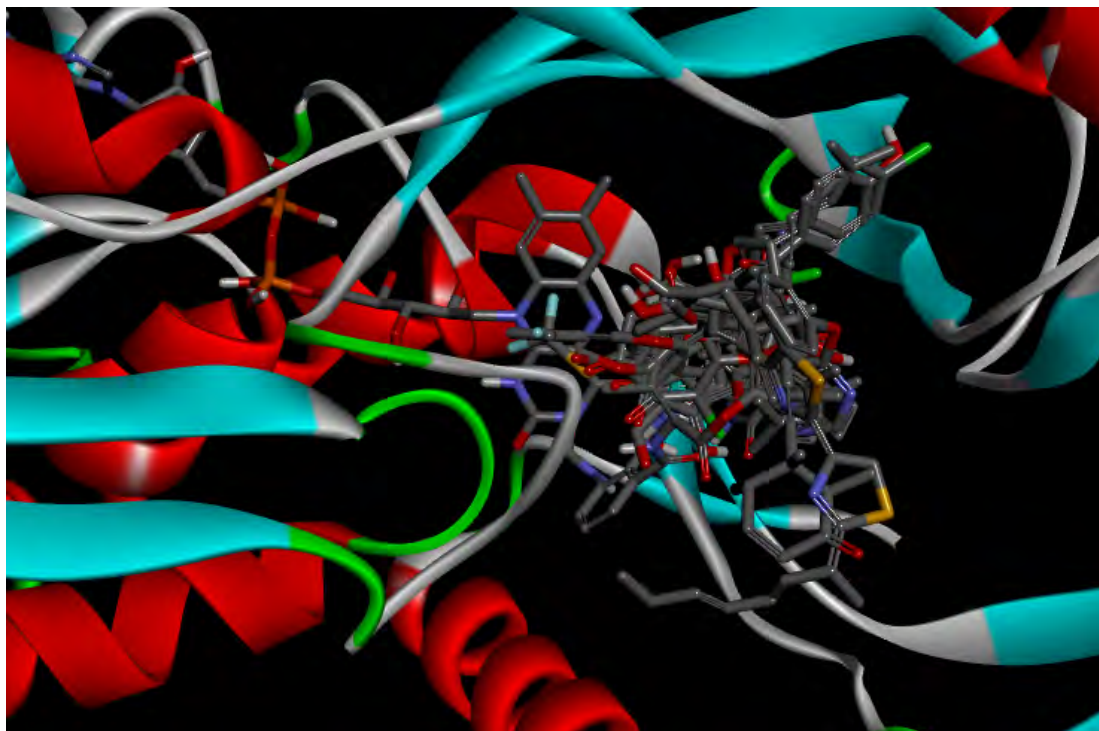
ผลการคำนวณการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม CIII จำนวน 12 ตัว ในบริเวณ การเข้าจับด้วยโปรแกรม AutoDock Vina แสดงในตารางที่ 3.3 โดยแสดงค่าพลังงานการยึดจับและกรดอะมิโนที่ สามารถเกิดอันตรกิริยากับกับสารยับยั้ง

ตารางที่ 3.3 ค่าพลังงานการยึดจับและผลการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม CIII

Compound number	Binding energy (kcal/mol)	Amino acid									
		HIS 114	GLY 115	THR 121	HIS 123	ILE 127	ALA 336	VAL 342	HIS 343	ASP 345	PRO 358
45	-6.4	✓	✓	✓				✓	✓		
46	-6.4					✓		✓	✓		✓
47	-7.0				✓			✓			✓
48	-8.0	✓			✓			✓	✓	✓	✓
49	-8.5						✓	✓	✓		✓
51	-7.4	✓									
52	-6.3										✓
53	-7.9	✓							✓		✓
54	-6.7	✓				✓		✓	✓		✓
57	-6.7	✓				✓		✓			✓
85	-7.2	✓						✓	✓		✓
88	-6.9	✓			✓			✓			✓

Compound number	Binding energy (kcal/mol)	Amino acid									
		ALA 360	LEU 419	ASP 423	ARG 446	SER 454	LYS 455	LYS 456	LEU 457	ALA 480	FAD
45	-6.4							✓	✓	✓	
46	-6.4				✓			✓			
47	-7.0	✓				✓					✓
48	-8.0				✓		✓	✓			✓
49	-8.5	✓	✓	✓							
51	-7.4				✓			✓			✓
52	-6.3						✓				
53	-7.9				✓	✓	✓				
54	-6.7				✓						
57	-6.7	✓			✓						
85	-7.2					✓	✓	✓			✓
88	-6.9	✓	✓		✓		✓	✓			✓

จากการพิจารณาค่าพลังงานการยึดจับ จะเห็นว่าสารยับยั้งทั้ง 12 ตัวมีค่าพลังงานการยึดจับที่ใกล้เคียงกัน โดยสารยับยั้งหมายเลข 49 มีค่าพลังงานการยึดจับต่ำที่สุด และเมื่อเปรียบเทียบกับตำแหน่งการเข้าจับของกรดอะมิโนในเอนไซม์ MQO จะเห็นได้ว่าสารยับยั้งในกลุ่ม CIII จับกับชนิดของกรดอะมิโนที่คล้ายกัน ซึ่งจับกับกรดอะมิโน PRO358 มากที่สุด โครงสร้างการเข้าจับของสารยับยั้งกลุ่ม CIII แสดงดังรูปที่ 3.3 โดยจะเห็นว่าบริเวณตำแหน่งของการเข้าจับของสารยับยั้งในกลุ่ม CIII กับเอนไซม์ MQO มีลักษณะที่ใกล้เคียงกัน โดยอยู่ใกล้บริเวณของ FAD ซึ่งอาจเป็นผลมาจากโครงสร้างสองมิติของสารยับยั้งที่มีลักษณะใกล้เคียงกัน (ตารางที่ 2.3)



รูปที่ 3.3 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม CIII

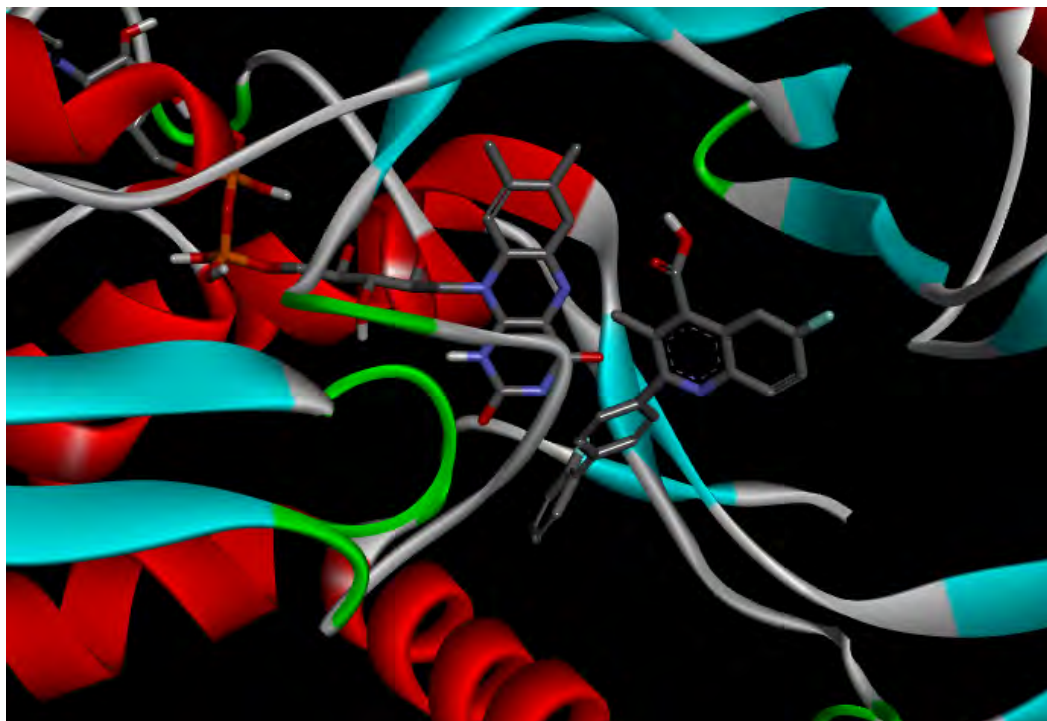
3.1.4 การเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม DHODH

ผลการคำนวณการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม DHODH จำนวน 1 ตัว ในบริเวณการเข้าจับด้วยโปรแกรม AutoDock Vina แสดงในตารางที่ 3.4 โดยแสดงค่าพลังงานการยึดจับและกรดอะมิโนที่สามารถเกิดอันตรกิริยากับกับสารยับยั้ง

ตารางที่ 3.4 ค่าพลังงานการยึดจับและผลการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม DHODH

Compound number	Binding energy (kcal/mol)	Amino acid									
		HIS 114	THR 121	HIS 123	ILE 139	HIS 343	ARG 446	LYS 456	LEU 457	ALA 480	FAD
89	-8.6	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

จากการพิจารณาค่าพลังงานการยึดจับ จะเห็นว่าสารยับยั้งหมายเลข 89 มีค่าพลังงานการยึดจับเท่ากับ -8.8 kcal/mol และเมื่อพิจารณาดำแหน่งการเข้าจับของกรดอะมิโนในเอนไซม์ MQO จะเห็นได้ว่าสารยับยั้งในกลุ่ม DHODH จับกับกรดอะมิโน 10 ชนิด คือ HOS114, THR121, HIS123, ILE139, HIS343, ARG446, LYS456, LEU457, ALA480 และ FAD โครงสร้างการเข้าจับของสารยับยั้งกลุ่ม DHODH กับเอนไซม์ MQO แสดงดังรูปที่ 3.4



รูปที่ 3.4 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม DHODH

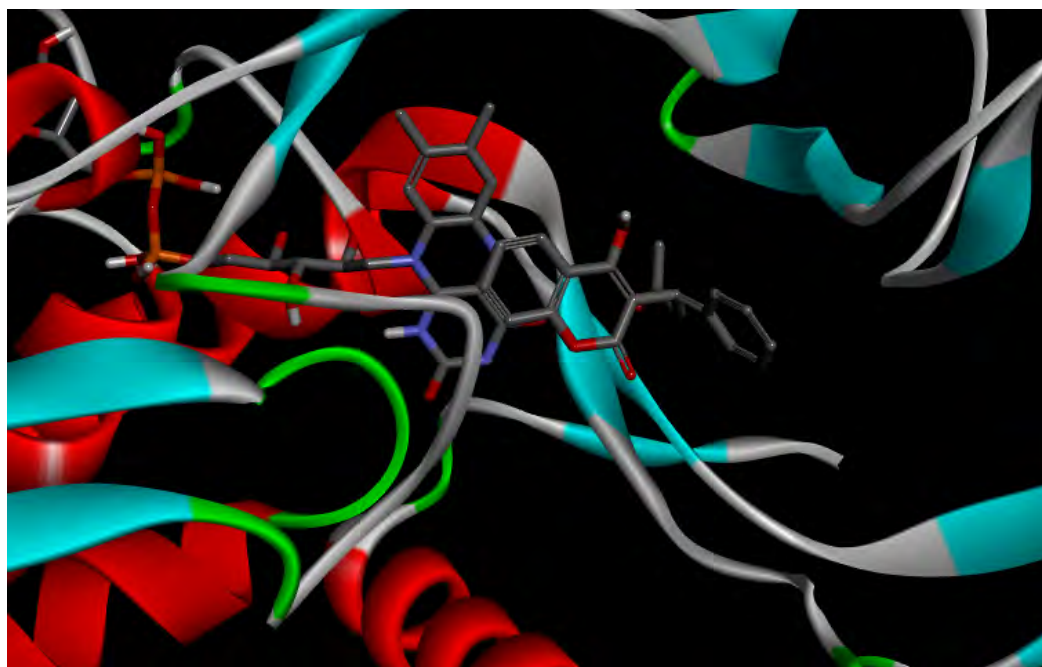
3.1.5 การเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม VKOR

ผลการคำนวณการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม VKOR จำนวน 1 ตัว ในบริเวณการเข้าจับด้วยโปรแกรม AutoDock Vina แสดงในตารางที่ 3.5 โดยแสดงค่าพลังงานการยึดจับ และกรดอะมิโนที่สามารถเกิดอันตรกิริยากับกับสารยับยั้ง

ตารางที่ 3.5 ค่าพลังงานการยึดจับและผลการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม VKOR

Compound number	Binding energy (kcal/mol)	Amino acid			
		HIS 123	ILE 127	LYS 456	FAD
90	-7.8	✓	✓	✓	✓

จากการพิจารณาค่าพลังงานการยึดจับ จะเห็นว่าสารยับยั้งหมายเลข 90 มีค่าพลังงานการยึดจับเท่ากับ -7.8 kcal/mol และเมื่อพิจารณาดำเนินการเข้าจับของกรดอะมิโนในเอนไซม์ MQO จะเห็นได้ว่าสารยับยั้งในกลุ่ม VKOR จับกับกรดอะมิโน 4 ชนิด คือ HIS123, ILE127, LYS456 และ FAD โครงสร้างการเข้าจับของสารยับยั้งกลุ่ม VKOR กับเอนไซม์ MQO แสดงดังรูปที่ 3.5



รูปที่ 3.5 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม VKOR

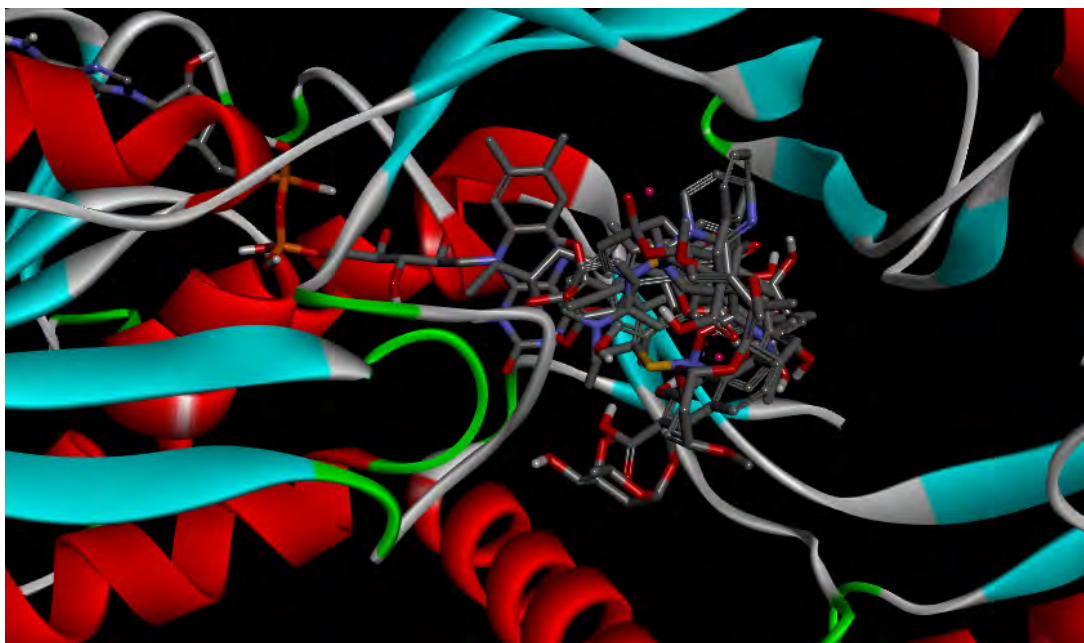
3.1.6 การเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม Helminth

ผลการคำนวณการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม Helminth จำนวน 6 ตัว ในบริเวณการเข้าจับ แสดงในตารางที่ 3.6 โดยแสดงค่าพลังงานการยึดจับและกรดอะมิโนที่สามารถเกิดอันตรกิริยากับกับสารยับยั้ง

ตารางที่ 3.6 ค่าพลังงานการยึดจับและผลการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม Helminth

Compound number	Binding energy (kcal/mol)	Amino acid													
		HIS 114	HIS 123	ILE 127	GLN 333	VAL 342	HIS 343	ASP 345	PRO 358	ALA 360	ARG 446	LYS 455	LYS 456	ALA 480	FAD
91	-7.4	✓						✓	✓						
92	-7.6	✓			✓		✓					✓			
94	-5.8	✓										✓			
95	-8.8	✓	✓	✓		✓			✓	✓	✓	✓	✓		
96	-6.0	✓	✓	✓		✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓

จากการพิจารณาค่าพลังงานการยึดจับ จะเห็นว่าสารยับยั้งทั้ง 6 ตัวมีค่าพลังงานการยึดจับที่ใกล้เคียงกัน โดยสารยับยั้งหมายเลข 95 มีค่าพลังงานการยึดจับต่ำที่สุด และเมื่อเปรียบเทียบกับตำแหน่งการเข้าจับของกรดอะมิโนในเอนไซม์ MQO จะเห็นได้ว่าสารยับยั้งในกลุ่ม Helminth จับกับชนิดของกรดอะมิโนที่คล้ายกัน ซึ่งจับกับกรดอะมิโน HIS114 มากที่สุด โครงสร้างการเข้าจับของสารยับยั้งกลุ่ม Helminth แสดงดังรูปที่ 3.6 โดยจะเห็นว่าบริเวณตำแหน่งของการเข้าจับของสารยับยั้งในกลุ่ม Helminth กับเอนไซม์ MQO มีลักษณะที่ใกล้เคียงกัน โดยอยู่ใกล้บริเวณของ FAD ซึ่งอาจเป็นผลมาจากโครงสร้างสองมิติของสารยับยั้งที่มีลักษณะใกล้เคียงกัน (ตารางที่ 2.6)



รูปที่ 3.6 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม Helminth

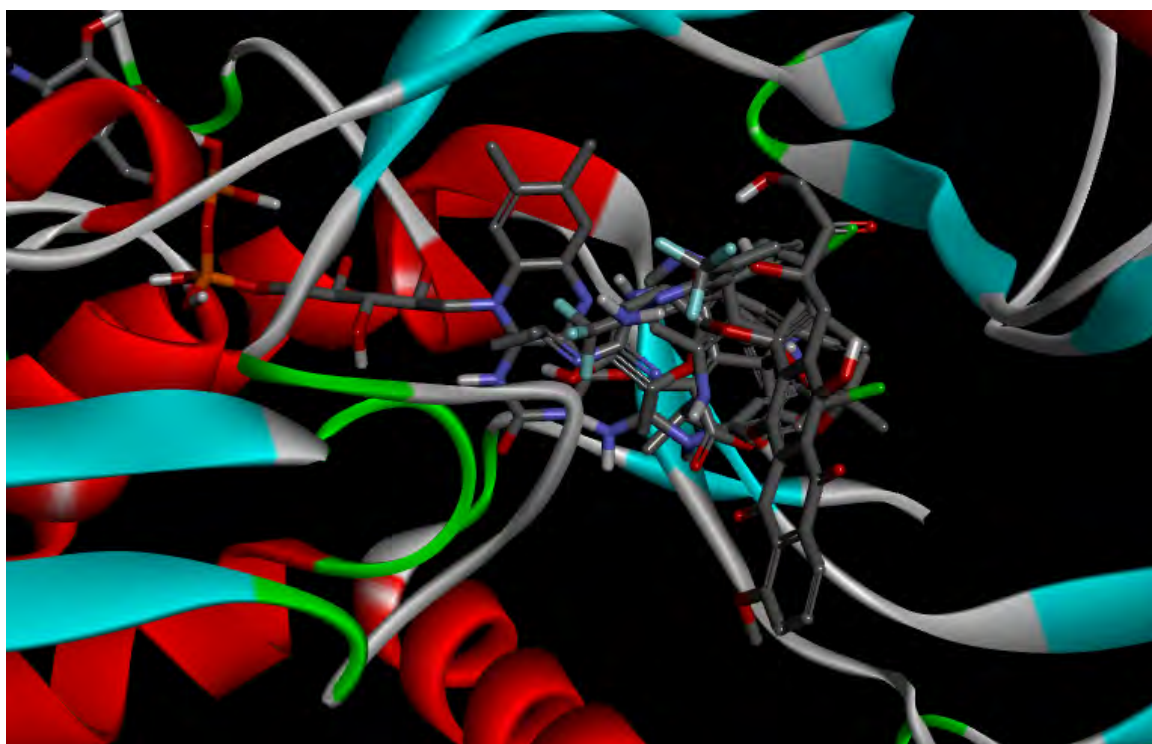
3.1.7 การเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม Malaria

ผลการคำนวณการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม Malaria จำนวน 5 ตัว ในบริเวณการเข้าจับแสดงในตารางที่ 3.7 โดยแสดงค่าพลังงานการยึดจับ และกรดอะมิโนที่สามารถเกิดอันตรกิริยากับกับสารยับยั้ง

ตารางที่ 3.7 ค่าพลังงานการยึดจับและผลการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม Malaria

Compound number	Binding energy (kcal/mol)	Amino acid													
		HIS 114	HIS 123	ILE 127	VAL 342	HIS 343	ASP 345	PRO 358	ALA 360	ARG 446	SER 453	SER 454	LYS 455	LYS 456	FAD
97	-8.2	✓	✓	✓		✓		✓						✓	
98	-6.1				✓		✓	✓		✓		✓			
99	-8.5	✓	✓					✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓
100	-6.5					✓				✓			✓		
101	-7.6	✓		✓		✓							✓	✓	

จากการพิจารณาค่าพลังงานการยึดจับ จะเห็นว่าสารยับยั้งทั้ง 5 ตัวมีค่าพลังงานการยึดจับที่ใกล้เคียงกัน โดยสารยับยั้งหมายเลข 99 มีค่าพลังงานการยึดจับต่ำที่สุด และเมื่อเปรียบเทียบตำแหน่งการเข้าจับของกรดอะมิโนในเอนไซม์ MQO จะเห็นได้ว่าสารยับยั้งในกลุ่ม Malaria จับกับชนิดของกรดอะมิโนที่คล้ายกัน ซึ่งจับกับกรดอะมิโน HIS114, HIS343, PRO358, ARG446 และ LYS455 มากที่สุด โครงสร้างการเข้าจับของสารยับยั้งกลุ่ม Malaria แสดงดังรูปที่ 3.7 โดยจะเห็นว่าบริเวณตำแหน่งของการเข้าจับของสารยับยั้งในกลุ่ม Malaria กับเอนไซม์ MQO มีลักษณะที่ใกล้เคียงกัน โดยอยู่ใกล้บริเวณของ FAD ซึ่งอาจเป็นผลมาจากโครงสร้างสองมิติของสารยับยั้งที่มีลักษณะใกล้เคียงกัน (ตารางที่ 2.7)



รูปที่ 3.7 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม Malaria

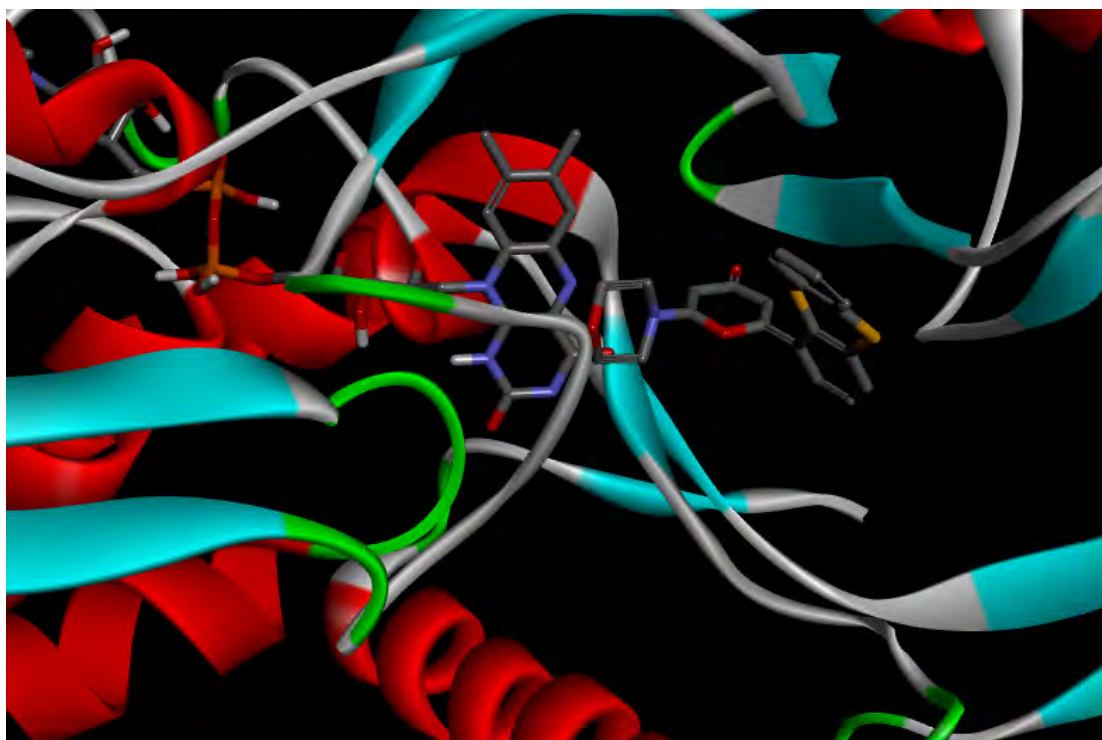
3.1.8 การเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม Toxoplasma

ผลการคำนวณการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม Malaria จำนวน 1 ตัว ในบริเวณการเข้าจับแสดงในตารางที่ 3.8 โดยแสดงค่าพลังงานการยึดจับ และกรดอะมิโนที่สามารถเกิดอันตรกิริยากับกับสารยับยั้ง

ตารางที่ 3.8 ค่าพลังงานการยึดจับและผลการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม Toxoplasma

Compound number	Binding energy (kcal/mol)	Amino acid					
		HIS 114	SER 119	ILE 127	HIS 343	PRO 358	LYS 455
102	-8.5	✓	✓	✓	✓	✓	✓

จากการพิจารณาค่าพลังงานการยึดจับ จะเห็นว่าสารยับยั้งหมายเลข 102 มีค่าพลังงานการยึดจับเท่ากับ -8.5 kcal/mol และเมื่อพิจารณาตำแหน่งการเข้าจับของกรดอะมิโนในเอนไซม์ MQO จะเห็นได้ว่าสารยับยั้งในกลุ่ม Toxoplasma จับกับกรดอะมิโน 6 ชนิด คือ HIS114, SER119, ILE127, HIS343, PRO358 และ LYS455 โครงสร้างการเข้าจับของสารยับยั้งกลุ่ม Toxoplasma กับเอนไซม์ MQO แสดงดังรูปที่ 3.8



รูปที่ 3.8 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม Toxoplasma

3.1.9 การเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม Trypanosomatid

ผลการคำนวณการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม Trypanosomatid จำนวน 8 ตัว ในบริเวณการเข้าจับแสดงในตารางที่ 3.9 โดยแสดงค่าพลังงานการยึดจับ และกรดอะมิโนที่สามารถเกิดอันตรกิริยากับสารยับยั้ง

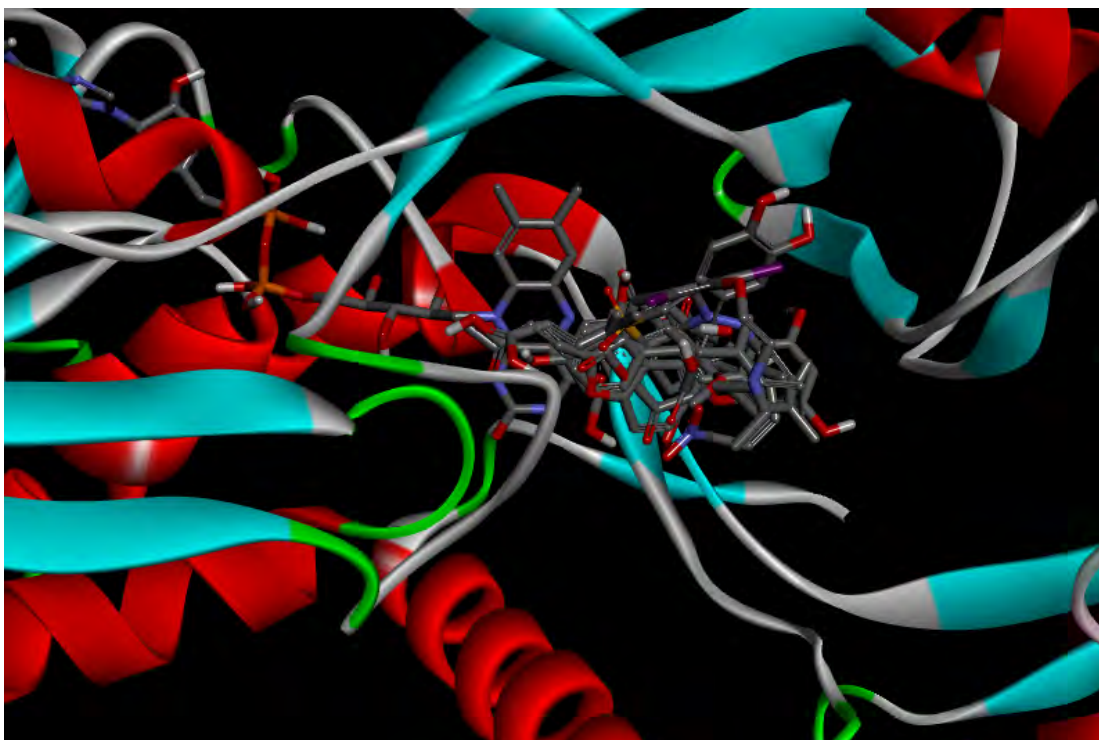
ตารางที่ 3.9 ค่าพลังงานการยึดจับและผลการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม

Trypanosomatid

Compound number	Binding energy (kcal/mol)	Amino acid								
		HIS 114	HIS 123	ILE 127	VAL 342	HIS 343	ASP 345	PRO 358	ALA 360	ARG 446
103	-7.1				✓	✓			✓	✓
104	-6.6	✓						✓		
105	-8.6		✓	✓						
106	-6.6	✓	✓					✓		✓
107	-8.1							✓		
108	-8.0					✓		✓	✓	
109	-6.5	✓								
110	-7.4			✓		✓	✓			

Compound number	Binding energy (kcal/mol)	Amino acid							
		PRO 447	GLN 448	SER 453	SER 454	LYS 455	LYS 456	SER 477	FAD
103	-7.1	✓		✓					✓
104	-6.6				✓	✓			
105	-8.6				✓			✓	
106	-6.6				✓		✓		
107	-8.1		✓			✓			
108	-8.0						✓		
109	-6.5								
110	-7.4						✓		

จากการพิจารณาค่าพลังงานการยึดจับ จะเห็นว่าสารยับยั้งทั้ง 8 ตัวมีค่าพลังงานการยึดจับที่ใกล้เคียงกัน โดยสารยับยั้งหมายเลข 105 มีค่าพลังงานการยึดจับต่ำที่สุด และเมื่อเปรียบเทียบตำแหน่งการเข้าจับของกรดอะมิโนในเอนไซม์ MQO จะเห็นได้ว่าสารยับยั้งในกลุ่ม Trypanosomatid จับกับชนิดของกรดอะมิโนที่คล้ายกัน ซึ่งจับกับกรดอะมิโน PRO358 มากที่สุด โครงสร้างการเข้าจับของสารยับยั้งกลุ่ม Trypanosomatid แสดงดังรูปที่ 3.9 โดยจะเห็นว่าบริเวณตำแหน่งของการเข้าจับของสารยับยั้งในกลุ่ม Trypanosomatid กับเอนไซม์ MQO มีลักษณะที่ใกล้เคียงกัน โดยอยู่ใกล้บริเวณของ FAD ซึ่งอาจเป็นผลมาจากโครงสร้างสองมิติของสารยับยั้งที่มีลักษณะใกล้เคียงกัน (ตารางที่ 2.9)



รูปที่ 3.9 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม Trypanosomatid

3.1.10 การเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม Mitochondria

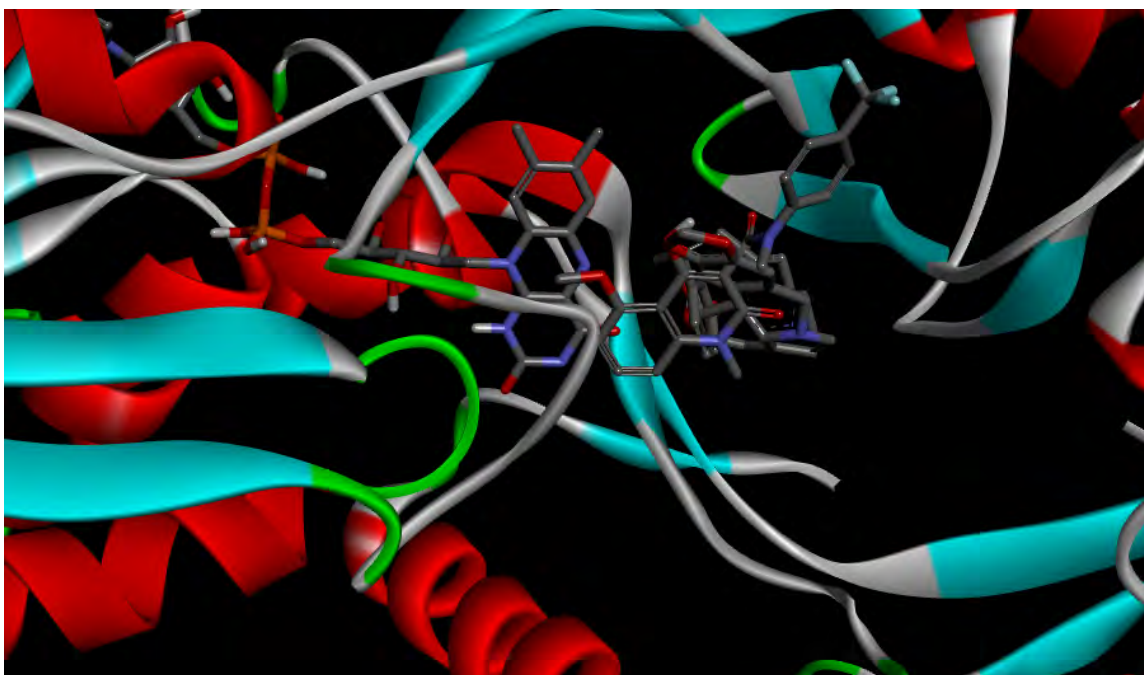
ผลการคำนวณการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งในกลุ่ม Mitochondria จำนวน 3 ตัว ในบริเวณการเข้าจับแสดงในตารางที่ 3.10 โดยแสดงค่าพลังงานการยึดจับและกรดอะมิโนที่สามารถเกิดอันตรกิริยากับสารยับยั้ง

ตารางที่ 3.10 ค่าพลังงานการยึดจับและผลการเข้าจับกันระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม Mitochondria

Compound number	Binding energy (kcal/mol)	Amino acid									
		HIS 114	HIS 123	VAL 342	HIS 343	PRO 358	THR 359	ALA 360	LEU 419	ARG 446	LYS 455
111	-7.8		✓		✓			✓		✓	
112	-5.1	✓									
113	-7.6	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓

จากการพิจารณาค่าพลังงานการยึดจับ จะเห็นว่าสารยับยั้งทั้ง 3 ตัวมีค่าพลังงานการยึดจับที่ใกล้เคียงกัน โดยสารยับยั้งหมายเลข 111 มีค่าพลังงานการยึดจับต่ำที่สุด และเมื่อเปรียบเทียบตำแหน่งการเข้าจับของกรดอะมิโนในเอนไซม์ MQO จะเห็นได้ว่าสารยับยั้งในกลุ่ม Mitochondria จับกับชนิดของกรดอะมิโนที่คล้ายกัน ซึ่งจับกับ

กรดอะมิโน HIS114, HIS123, ALA360 และ ARG446 มากที่สุด โครงสร้างการเข้าจับของสารยับยั้งกลุ่ม Mitochondria แสดงดังรูปที่ 3.10



รูปที่ 3.10 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งกลุ่ม Mitochondria

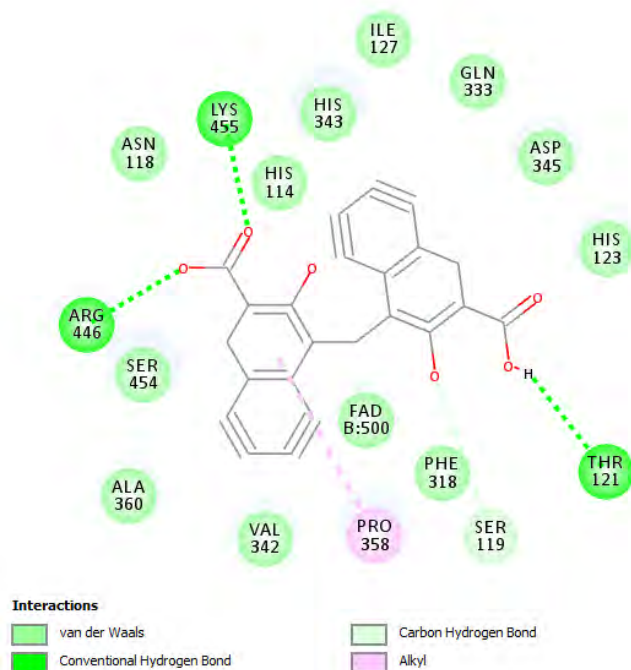
3.2 วิเคราะห์เปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างสารยับยั้ง ferulenol กับสารยับยั้งตัวอื่น ๆ

จากข้อมูลอันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งทั้ง 73 ตัวจากทั้งหมด 113 ตัว เนื่องจากในบทความวิจัยไม่ได้ให้ข้อมูลโครงสร้างสามมิติของสารยับยั้งบางตัว ทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างสารยับยั้งของแต่ละกลุ่มเป้าหมายกับสารยับยั้ง ferulenol ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ MQO ได้เพียงตัวเดียวเท่านั้น โดยจะพิจารณาจากการเลือกสารยับยั้งของแต่ละกลุ่มเป้าหมายมาเพียง 1 ตัว ซึ่งเลือกสารยับยั้งที่เกิดอันตรกิริยา (interaction) กับชนิดของกรดอะมิโนที่เป็นองค์ประกอบของเอนไซม์ MQO จำนวนสูงที่สุด จากรูปที่ 3.11 ถึง รูปที่ 3.20 จะเห็นได้ว่าสารยับยั้งหมายเลข 48 (รูปที่ 3.13), 89 (รูปที่ 3.14), และ 96 (รูปที่ 3.16) จากกลุ่มเป้าหมาย CIII, DHODH และ Helminth ตามลำดับ สามารถเกิดอันตรกิริยากับกรดอะมิโนได้สูงที่สุด 10 ชนิด และจากรูปที่ 3.21 จะเห็นได้ว่าสารยับยั้ง ferulenol เกิดอันตรกิริยากับกรดอะมิโนเพียงแค่ 6 ชนิด แสดงให้เห็นว่าจำนวนชนิดของกรดอะมิโนที่เกิดอันตรกิริยากับสารยับยั้งไม่ได้มีผลทำให้สามารถมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ MQO ได้ และเมื่อพิจารณาชนิดของกรดอะมิโนที่เป็นองค์ประกอบของเอนไซม์ MQO พบว่าสารยับยั้งส่วนใหญ่จะเกิดอันตรกิริยากับกรดอะมิโน HIS114 และ PRO358 รวมถึงสารยับยั้ง ferulenol อีกทั้งมีบริเวณตำแหน่งการเข้าจับที่คล้ายกัน ซึ่งอยู่ใกล้ FAD ดังแสดงในรูปที่ 3.22 ในขณะที่เดียวกันพิจารณาสารยับยั้งหมายเลข 48 (แสดงดังรูปที่ 3.23) ที่เกิดอันตรกิริยากับกรดอะมิโน ซึ่งมีลักษณะคล้ายกับสารยับยั้ง ferulenol มากที่สุด แต่

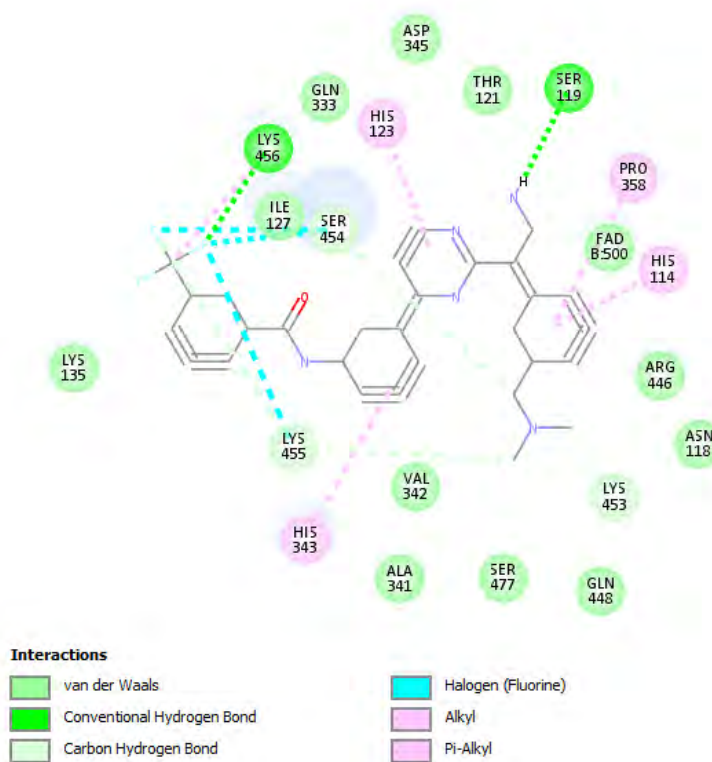
ไม่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ MQO แสดงให้เห็นว่าชนิดของกรดอะมิโนที่เกิดอันตรกิริยากับสารยับยั้ง และบริเวณตำแหน่งการเข้าจับอาจจะไม่ได้มีผลทำให้สามารถมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ MQO นอกจากนี้ เมื่อพิจารณาสารยับยั้งหมายเลข 113, 9, 10 และ 104 (แสดงดังรูปที่ 3.22, 3.24, 3.25 และ 3.26) ซึ่งมีโครงสร้างสองมิติคล้ายสารยับยั้ง ferulenol มากที่สุด พบว่ากรดอะมิโน HIS144 เกิดอันตรกิริยาชนิด Pi-alkyl กับสารยับยั้งเหล่านี้ แต่เกิดอันตรกิริยาชนิด Pi-Pi T-shaped กับสารยับยั้ง ferulenol โดยความแตกต่างของชนิดอันตรกิริยานี้ อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ MQO

เมื่อเปรียบเทียบค่าพลังงานการยึดจับของสารยับยั้งจากแต่ละกลุ่มเป้าหมาย กับค่าพลังงานการยึดจับของสารยับยั้ง ferulenol พบว่ามีค่าอยู่ในช่วงที่ใกล้เคียงกัน แสดงว่าค่าพลังงานการยึดจับอาจไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ MQO

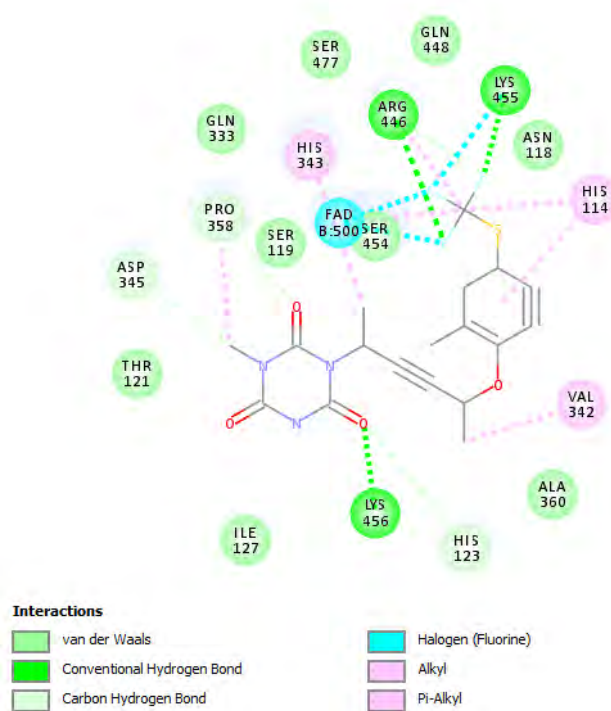
จากผลการวิเคราะห์ ผู้วิจัยจึงคิดว่าเทคนิคการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลไม่สามารถระบุได้อย่างแน่ชัดว่าสาเหตุที่ ferulenol สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ MQO ได้ เป็นผลมาจากการเกิดอันตรกิริยาของกรดอะมิโนที่เป็นองค์ประกอบของเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้ง ferulenol เพียงอย่างเดียว เนื่องจากเทคนิคดังกล่าวมีข้อจำกัดอยู่ คือ เอนไซม์ MQO จะถูกกำหนดให้อยู่นิ่ง ไม่มีการเคลื่อนไหว ทำให้โครงสร้างมีความแข็งเกร็ง (rigid) ซึ่งแตกต่างจากความเป็นจริงที่เอนไซม์จะมีการเคลื่อนไหวอยู่ตลอดเวลา จึงทำให้ผลการวิเคราะห์ที่ได้ไม่ถูกต้องสมบูรณ์ ทั้งนี้การเกิดอันตรกิริยาอาจจะมีส่วนเกี่ยวข้อง แต่ต้องใช้เทคนิคอื่น ๆ ที่มีความแม่นยำที่สูงขึ้น เพื่อให้ได้ข้อมูลการวิเคราะห์ที่มีความถูกต้องมากขึ้น เช่น เทคนิค Molecular Dynamics Simulation หรืออีกสาเหตุหนึ่งของการที่ ferulenol สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ MQO ได้ คือ เกิดจากปัจจัยในด้านอื่น ๆ เช่น การละลาย อุณหภูมิ ค่าความเป็นกรด-เบส (pH) ซึ่งต้องมีการศึกษาทดลองเพิ่มเติมต่อไป



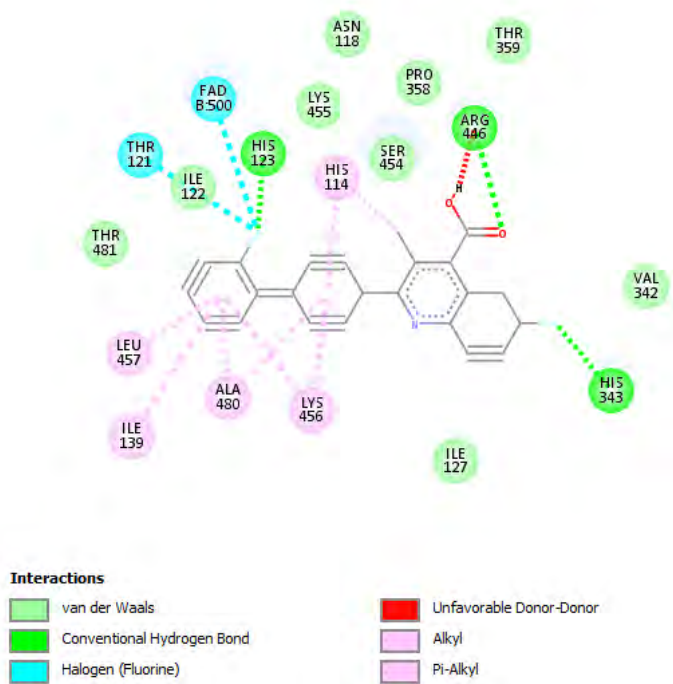
รูปที่ 3.11 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 4 (กลุ่ม CI)



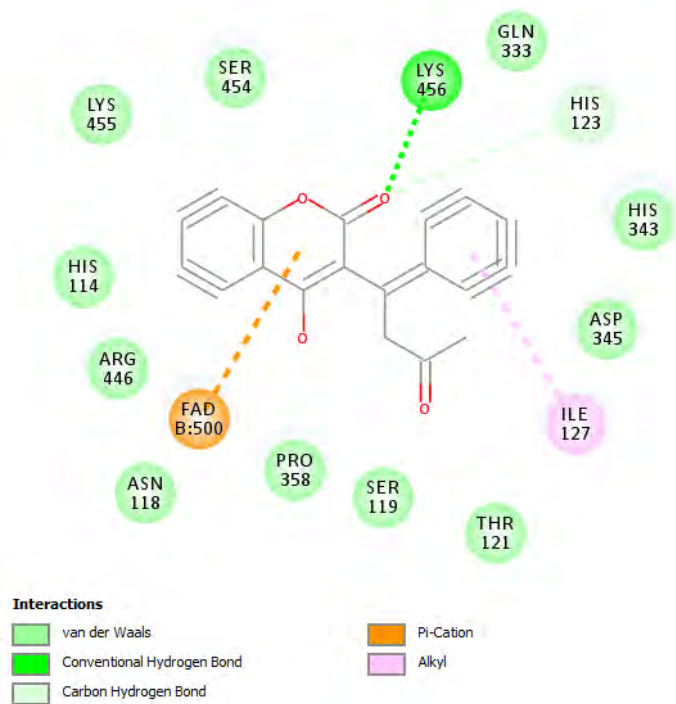
รูปที่ 3.12 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 30 (กลุ่ม CII)



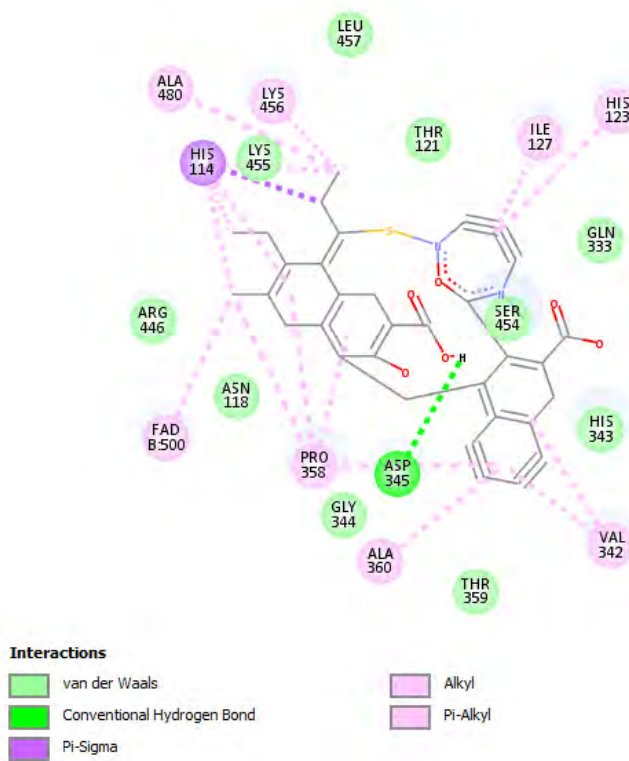
รูปที่ 3.13 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 48 (กลุ่ม CIII)



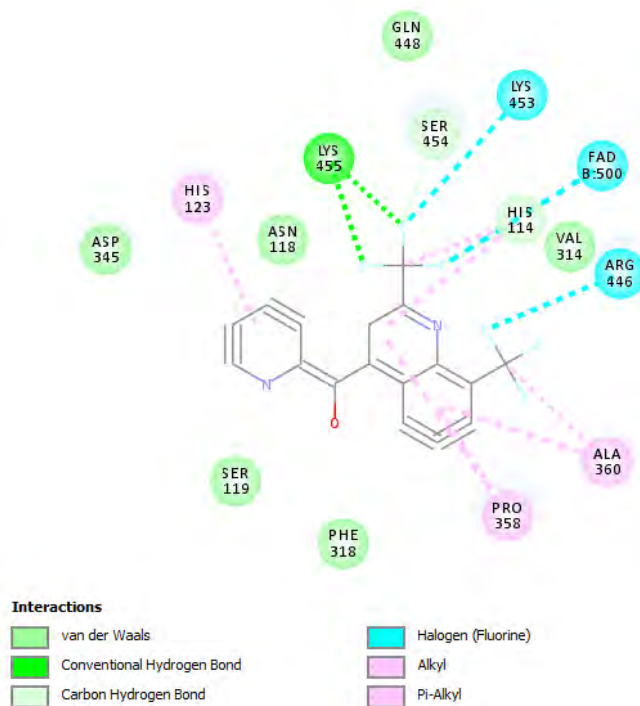
รูปที่ 3.14 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 89 (กลุ่ม DHODH)



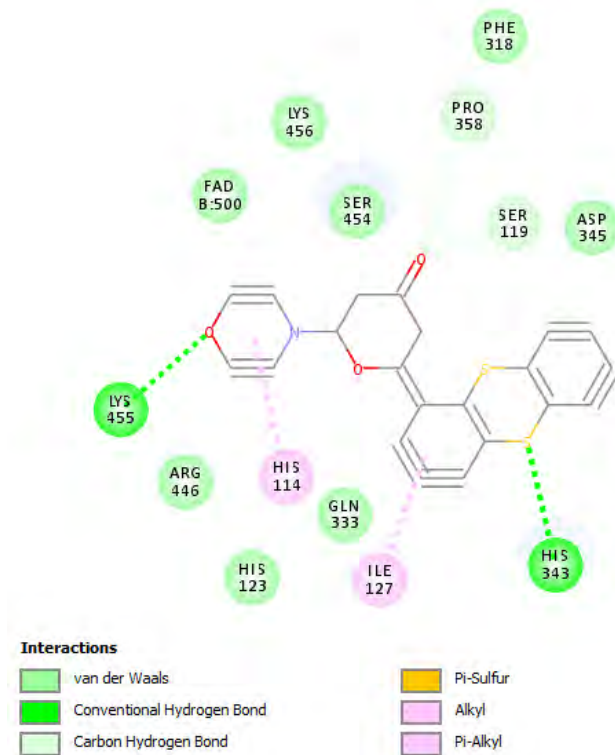
รูปที่ 3.15 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 90 (กลุ่ม VKOR)



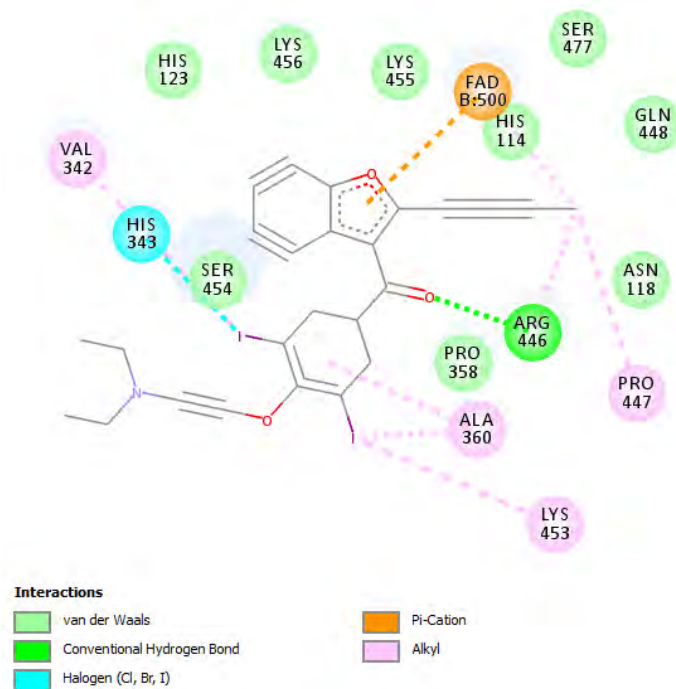
รูปที่ 3.16 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 96 (กลุ่ม Helminth)



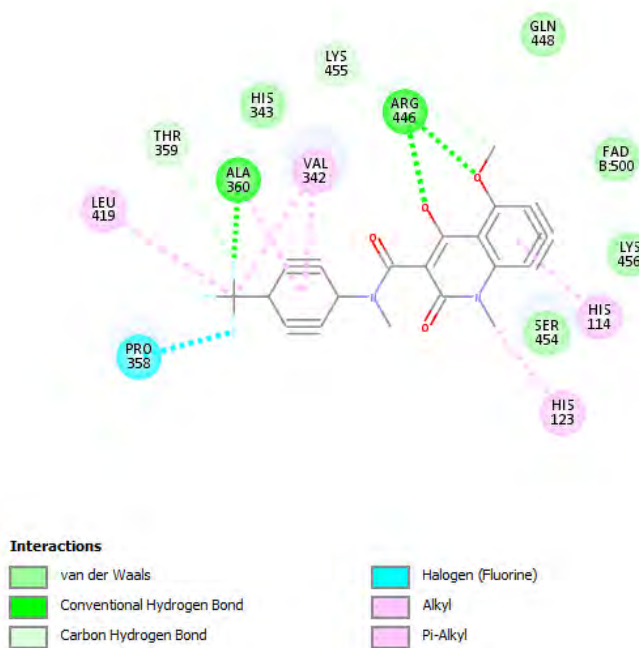
รูปที่ 3.17 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 99 (กลุ่ม Malaria)



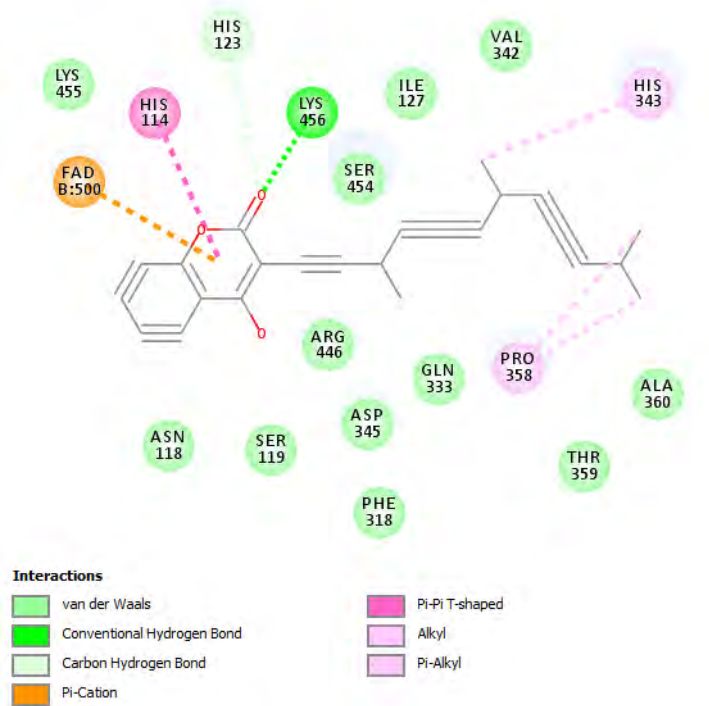
รูปที่ 3.18 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 102 (กลุ่ม Toxoplasma)



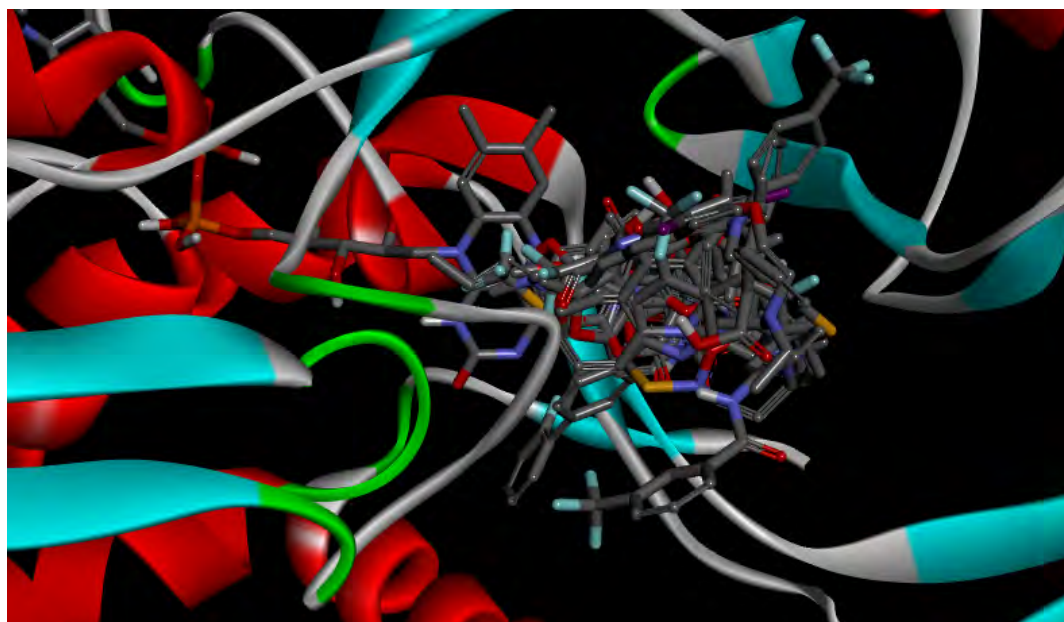
รูปที่ 3.19 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 103 (กลุ่ม Trypanosomatid)



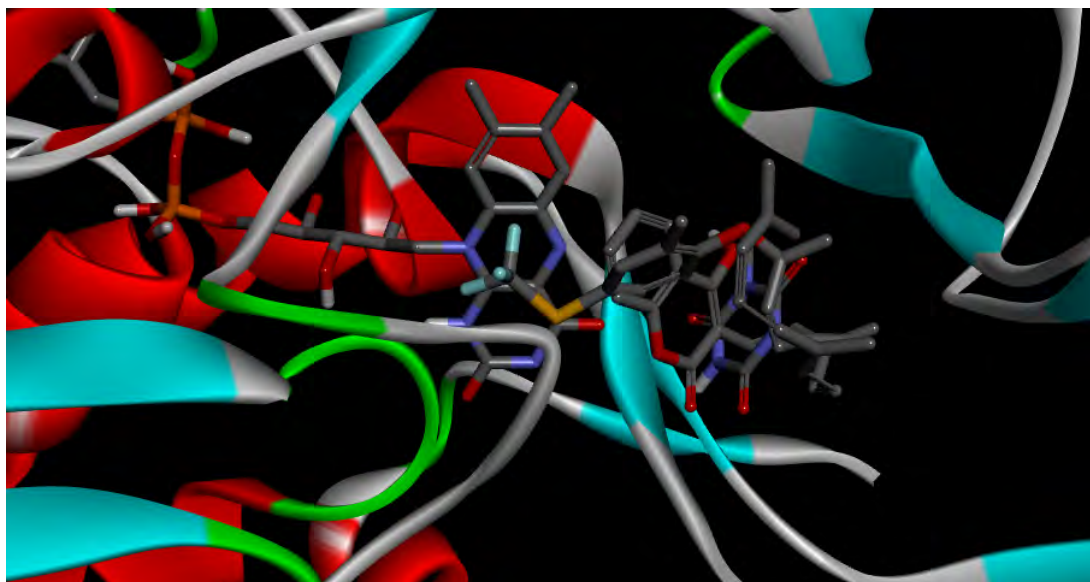
รูปที่ 3.20 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 113 (กลุ่ม Mitochondria)



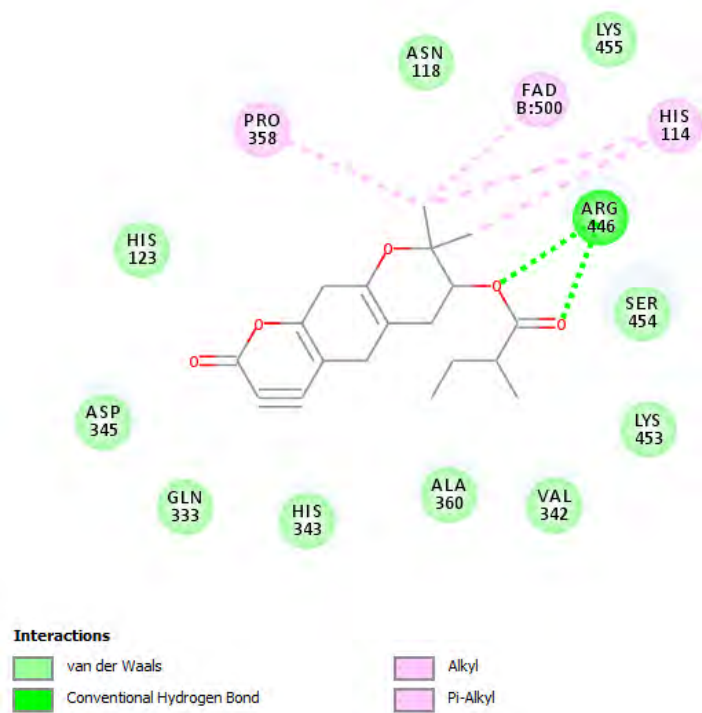
รูปที่ 3.21 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้ง ferulenol (กลุ่ม CII)



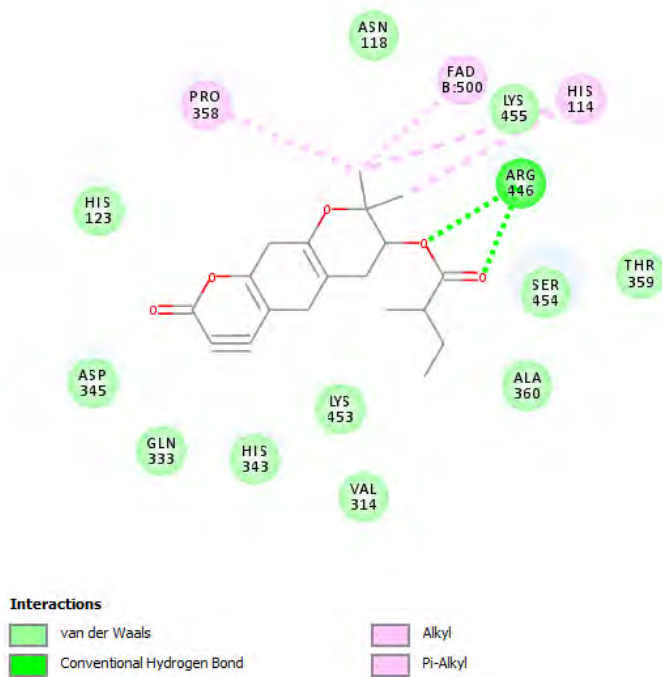
รูปที่ 3.22 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งแต่ละกลุ่มและ ferulenol



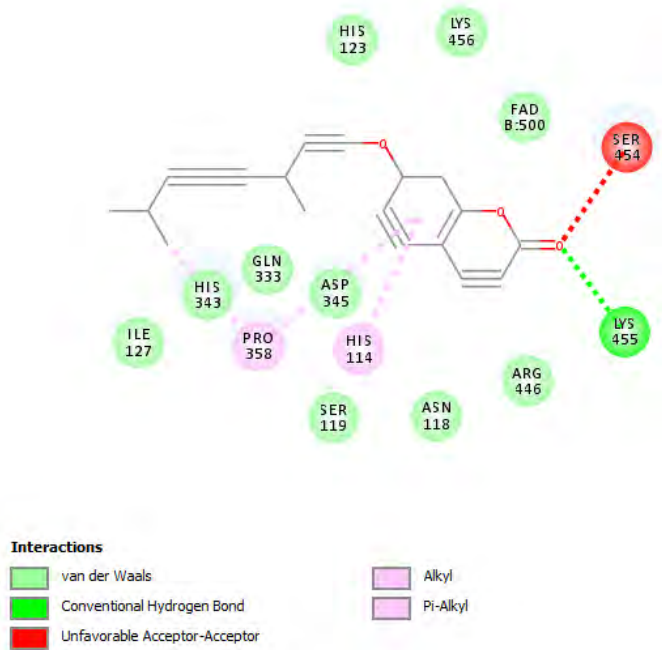
รูปที่ 3.23 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 48 และ ferulenol



รูปที่ 3.24 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 9



รูปที่ 3.25 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 10



รูปที่ 3.26 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 104

บทที่ 4

สรุปผลการทดลอง

จากการศึกษาหาอันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งทั้ง 73 ตัว เพื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบหาสาเหตุที่มีเพียง ferulenol เท่านั้นที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ MQO โดยใช้เทคนิคการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล เพื่อทำนายโครงสร้างการเข้าจับ ซึ่งทำการสร้างโครงสร้างสามมิติของเอนไซม์ MQO และสารยับยั้งทั้งหมด จากนั้นวิเคราะห์ชนิดและจำนวนของกรดอะมิโนในเอนไซม์ MQO ที่เกิดอันตรกิริยากับสารยับยั้งแต่ละตัว และค่าพลังงานการยึดจับ สรุปได้ดังนี้ จำนวนและชนิดของกรดอะมิโนที่เป็นองค์ประกอบของเอนไซม์ MQO ที่เกิดอันตรกิริยากับสารยับยั้ง ซึ่งมีบริเวณการเข้าจับที่คล้ายกัน ไม่ได้มีผลทำให้สารยับยั้ง ferulenol มีฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ MQO และจากค่าพลังงานการยึดจับระหว่างกรดอะมิโนกับสารยับยั้งแต่ละตัวที่มีค่าที่ใกล้เคียงกัน แสดงให้เห็นว่าค่าพลังงานการยึดจับไม่มีผลต่อการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ MQO เช่นกัน ข้อมูลที่ได้นี้มีประโยชน์ต่อการค้นคว้าและพัฒนาายารักษาโรคมะลาเรียตัวใหม่ที่มีประสิทธิภาพในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

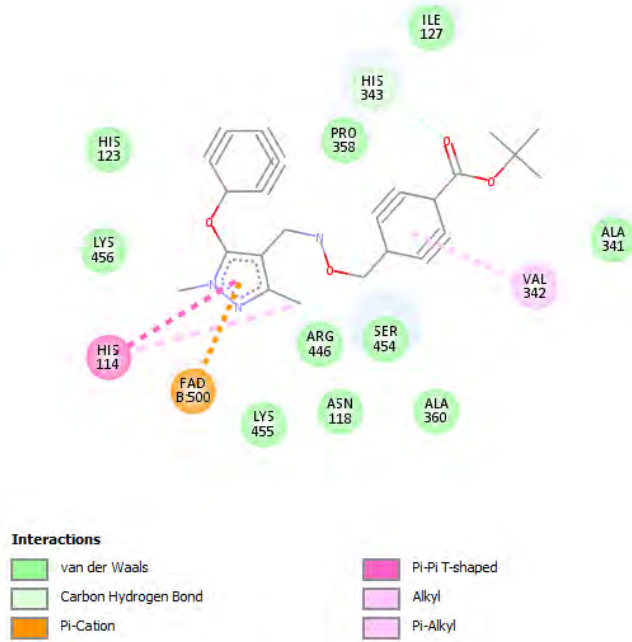
1. Christopher V. Plowe, The evolution of drug-resistant malaria, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. **2009**, 103S, S11-S14.
2. Sahil Kumar, T.R. Bhardwaj, D.N. Prasad, Rajesh K. Singh, Drug targets for resistant malaria: Historic to future perspectives, *Biomedicine & Pharmacotherapy*. **2018**, 104, 8-27.
3. Christopher D. Goodman, Hayley D. Buchanan, Geoffrey I. McFadden, Is the Mitochondrion a Good Malaria Drug Target?, *Trends in Parasitology*. **2017**, 33, 185-193.
4. Leanne M. Low, Danielle I. Stanisic, Michael F. Good, Exploiting the apicoplast: apicoplast-targeting drugs and malaria vaccine development, *Microbes and Infection*. **2018**, 20, 477-483.
5. Endah Dwi Hartuti, Daniel Ken Inaoka, Keisuke Komatsuya, Yukiko Miyazaki, Russell J. Miller, Wang Xinying, Mohamad Sadikin, Erwahyuni Endang Prabandari, Danang Waluyo, Marie Kuroda, Eri Amalia, Yuichi Matsuo, Nuki B. Nugroho, Hiroyuki Saimoto, Amila Pramisandi, Yoh-Ichi Watanabe, Mihoko Mori, Kazuro Shiomi, Emmanuel Oluwadare Balogun, Tomoo Shiba, Shigeharu Harada, Tomoyoshi Nozaki, Kiyoshi Kita, Biochemical studies of membrane bound Plasmodium falciparum mitochondrial L-malate:quinone oxidoreductase, a potential drug target, *BBA – Bioenergetics*. **2018**, 1859, 191-200.
6. Wendy Prudhomme O'Meara, Ryan Simmons, Paige Bullins, Betsy Freedman, Lucy Abel, Judith Mangeni, Steve M. Taylor, Andrew A. Obala, Mosquito Exposure and Malaria Morbidity: A Microlevel Analysis of Household Mosquito Populations and Malaria in a Population-Based Longitudinal Cohort in Western Kenya, *The Journal of Infectious Disease*. **2019**, 1-9.
7. Leesa F. Wockner, Isabell Hoffman, Lachlan Webb, Benjamin Moedmuller, Sean C. Murphy, James G. Kublin, Peter O'Rourke, James S. McCarthy, Louise Marquart, Growth Rate of Plasmodium falciparum: Analysis of Parasite Growth Data from Malaria Volunteer Infection Studies. *The Journal of Infectious Disease*. **2019**, 1-36

8. Camila H. Coelho, Rino Rappuoli, Peter J. Hotez, Patrick E. Duffy, Transmission-Blocking Vaccines for Malaria: Time to Talk about Vaccine Introduction. *Trends in Parasitology*. **2019**, 35, 483-486.
9. Joao Sequeira, Jorge Louca, Antonio M. Mendes, Pedro G. Lind, Transition from endemic behavior to eradication of malaria due to combined drug therapies: An agent-model approach. *Journal of Theoretical Biology*. **2019**, 484, 1-12.
10. Rupam Tripura, Thomas J. Peto, Nguon Chea, Davoeung Chan, Mavuto Mukaka, Pasathorn Sirithiranont, Mehul Dhorda, Cholrawee Promnarate, Mallika Imwong, Lorenz von Seidlien, Jureeporn Duanguppama, Krittaya Patumrat, Rekol Huy, Martin P. Grobusch, Nicholas P. J. Day, Nicholas J. White, Arjen M. Dondrop, A Controlled Trial of Mass Drug Administration to Interrupt Transmission of Multidrug-Resistant Falciparum Malaria in Cambodian Village. *Clinical Infectious Diseases*. **2018**, 67, 817-826.
11. Nils Kaeher, Bipin Adhikari, Phaik Yeong Cheah, Lorenz von Seidlien, Nicholas P. J. Day, Daniel H. Paris, Maecel Tanner, Christopher Pell, Prospects and strategies for malaria elimination in the Greater Mekong Sub-region: a qualitative study. *Malaria Journal*, **2019**, 18, 1-13.
12. Mamoru Niikura, Keisuke Komatsuya, Shin-Ichi Inoue, Risa Matsuda, Hiroko Asahi, Daniel Ken Inaoka, Kiyoshi Kita, Fumie Kobayashi, Suppression of experimental cerebral malaria by disruption of malate:quinone oxidoreductase, *Malaria Journal*. **2017**, 16:247, 1-11.
13. <http://raptorx.uchicago.edu/StructPredV2/status/>
14. <https://www.3dsbiovia.com/products/collaborative-science/biovia-discovery-studio>
15. A. Pedretti, L. Villa, G. Vistoil, Vega - An open platform to develop chemo-bio-informations applications, using plug-in architecture and script programming. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, **2004**, 18, 167-173.
16. Garrett M. Morris, David S. Goodsell, Robert S. Halliday, Ruth Huey, William E. Hart, Richard K. Belew, Arthur J. Olson, Automated Docking Using a Lamarckian Genetic Algorithm and an Empirical Binding Free Energy Function, *Journal of Computational Chemistry*. **1998**, 19,

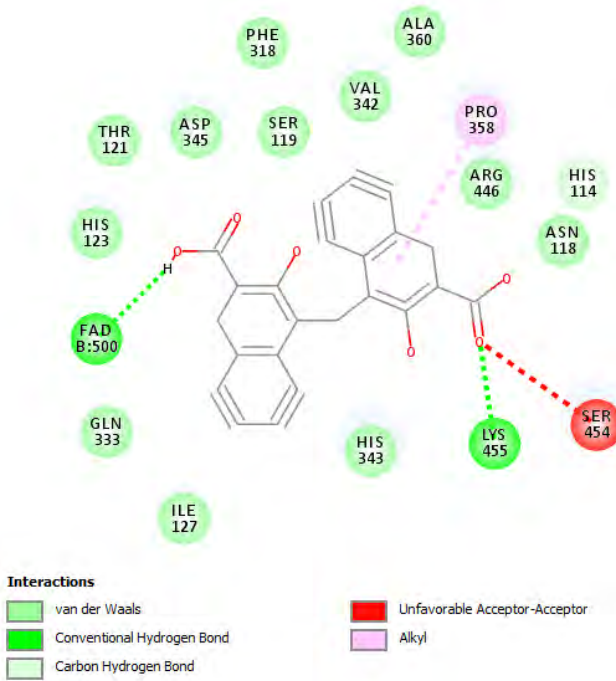
1639-1662.

17. Abdullah Kahraman, Richard J Morris, Roman A Laskowski, Janet M Thornton, Variation of geometrical and physicochemical properties in protein binding pockets and their ligand, *BMC Bioinformatics*. **2007**, 8, 1-2.
18. Pedro J. Ballester, John B. O. Mitchell, A machine learning approach to predicting protein-binding affinity with applications to molecular docking. *Bioinformatics*. **2010**, 26, 1169-1175.
19. Amr Alhossary, Stephanus Daniel Handoko, Yuguang Mu, Chee-Keong Kwoh, Fast, accurate, and reliable molecular docking with QuickVina 2. *Bioinformatics*. **2015**, 31(13), 2214-2216.

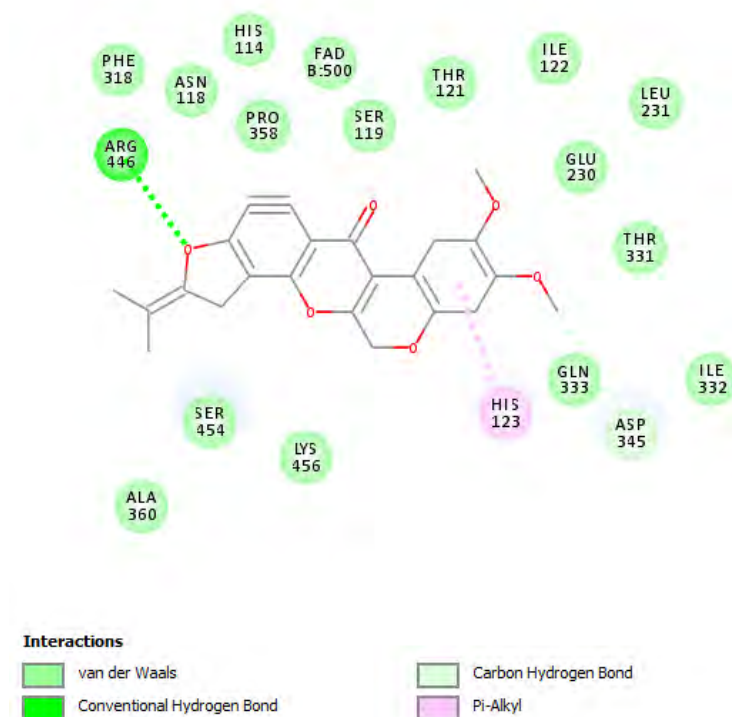
ภาคผนวก



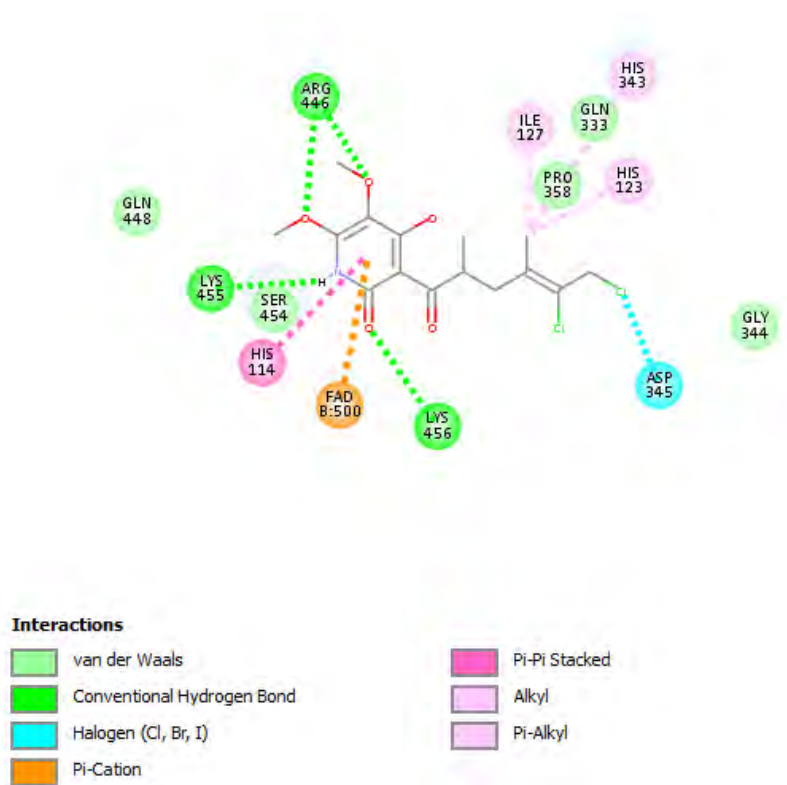
รูปที่ 1 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 1



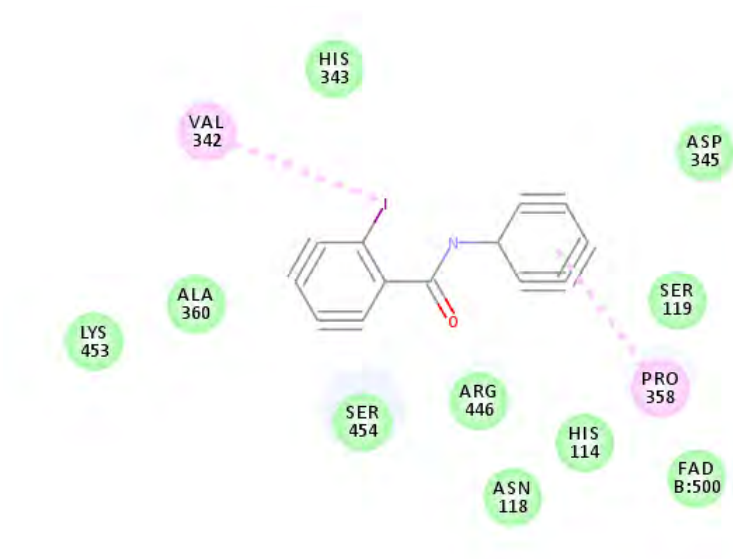
รูปที่ 2 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 2



รูปที่ 3 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 3



รูปที่ 4 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 5

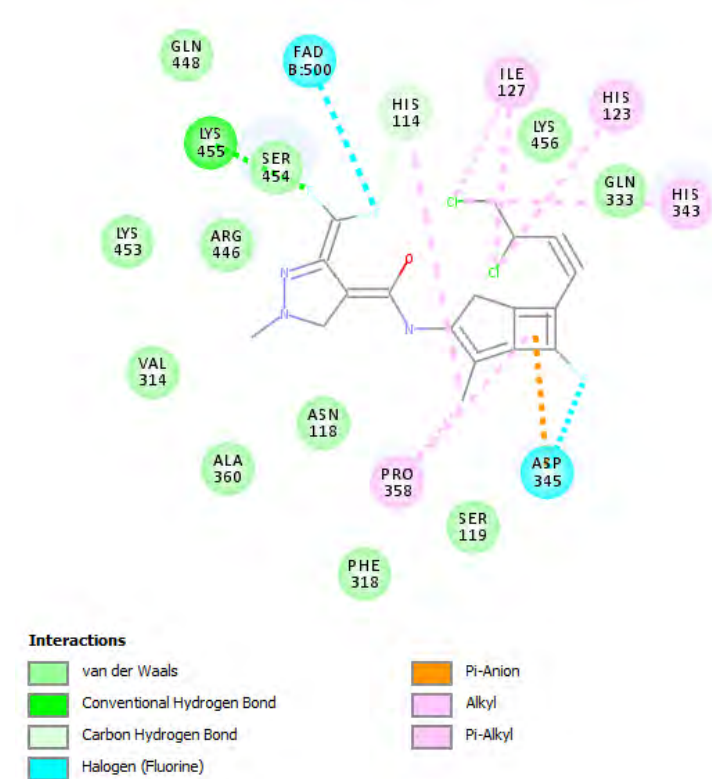


Interactions

van der Waals

Alkyl

รูปที่ 5 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 6



Interactions

van der Waals

Conventional Hydrogen Bond

Carbon Hydrogen Bond

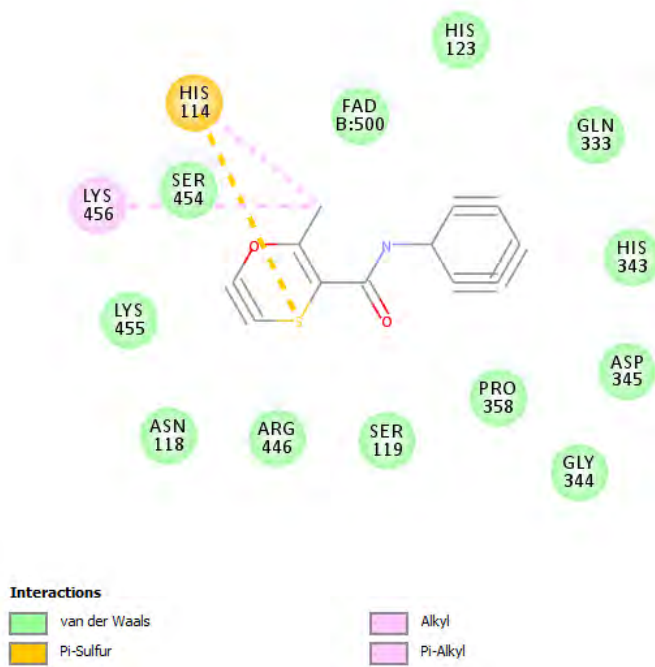
Halogen (Fluorine)

Pi-Anion

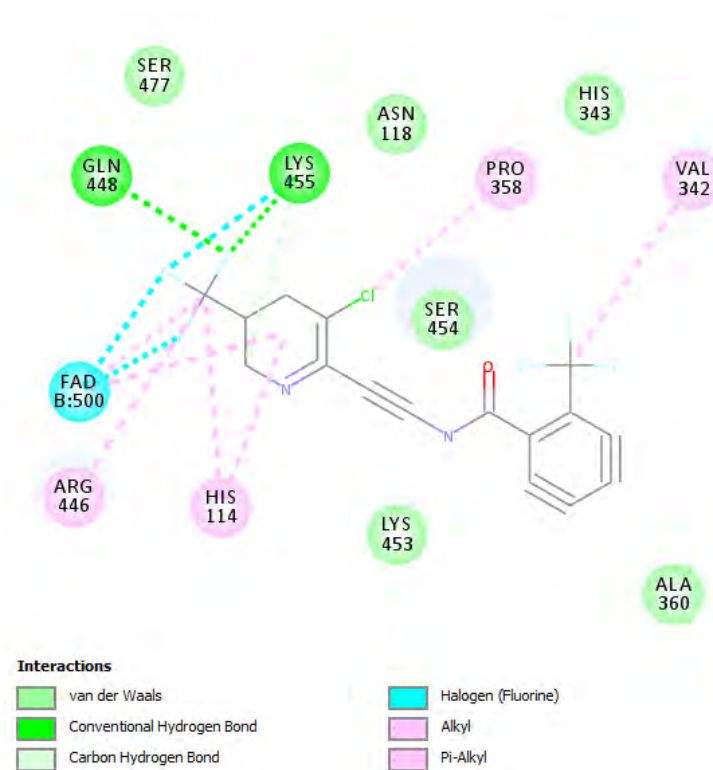
Alkyl

Pi-Alkyl

รูปที่ 6 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 7









รูปที่ 7 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 8



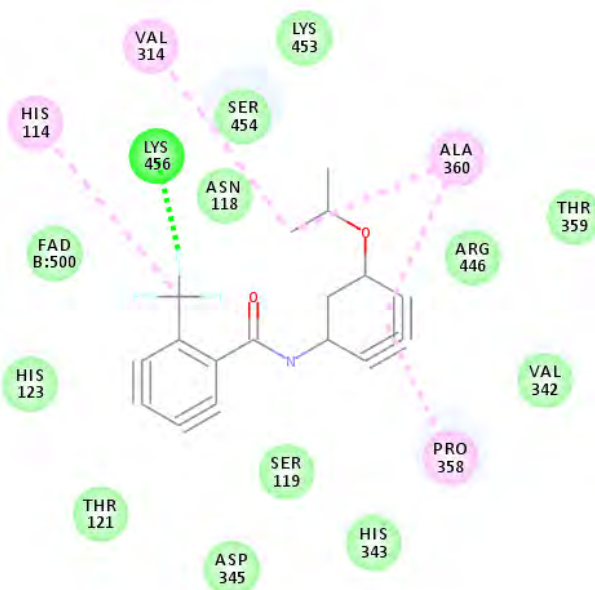
รูปที่ 8 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 12







Interactions

	van der Waals		Halogen (Fluorine)
	Conventional Hydrogen Bond		Pi-Cation
	Carbon Hydrogen Bond		Alkyl

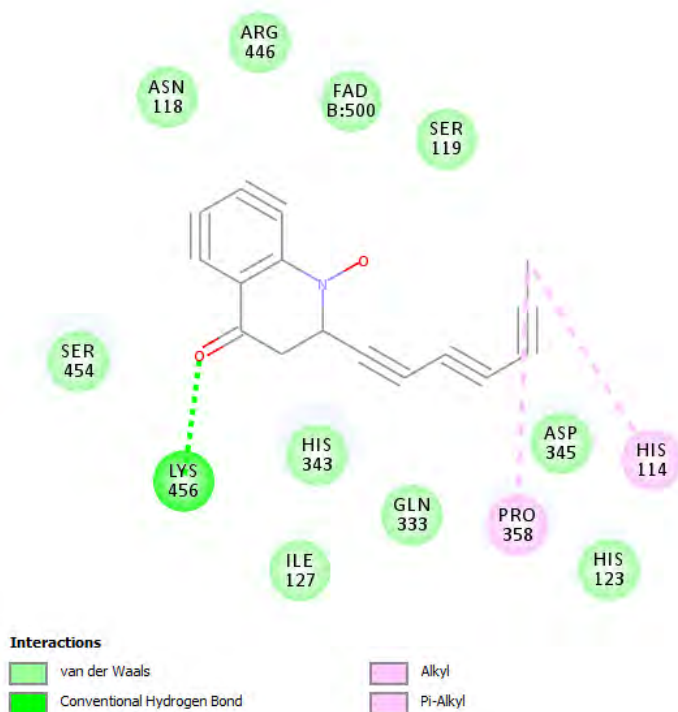
รูปที่ 9 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 13



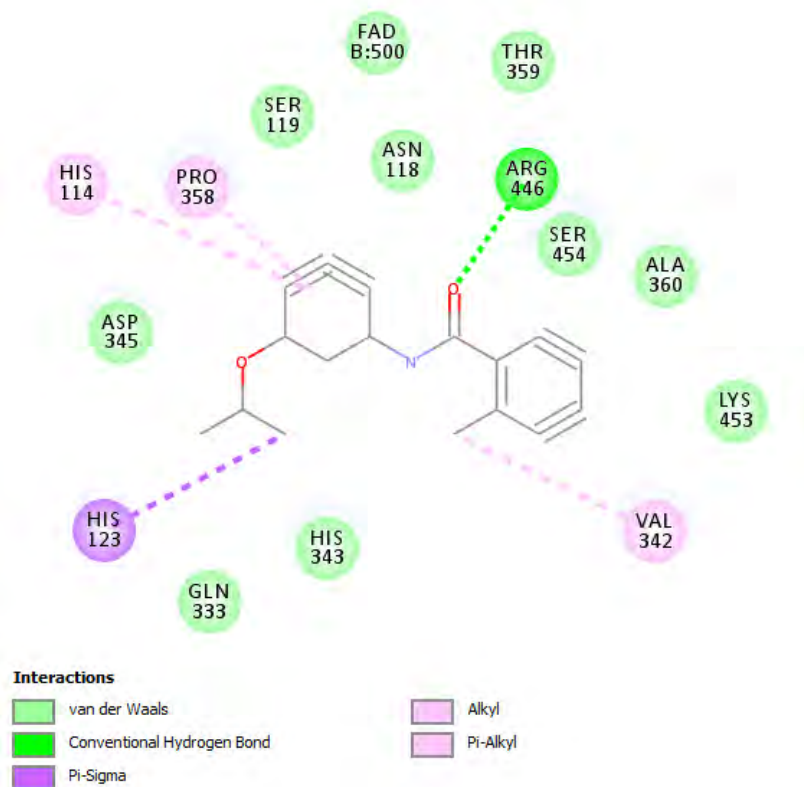
Interactions

	van der Waals		Alkyl
	Conventional Hydrogen Bond		Pi-Alkyl

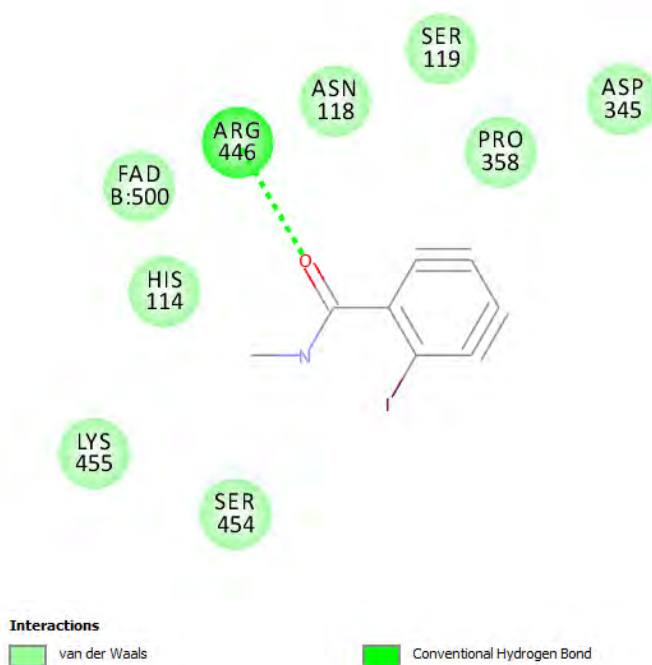
รูปที่ 10 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 14



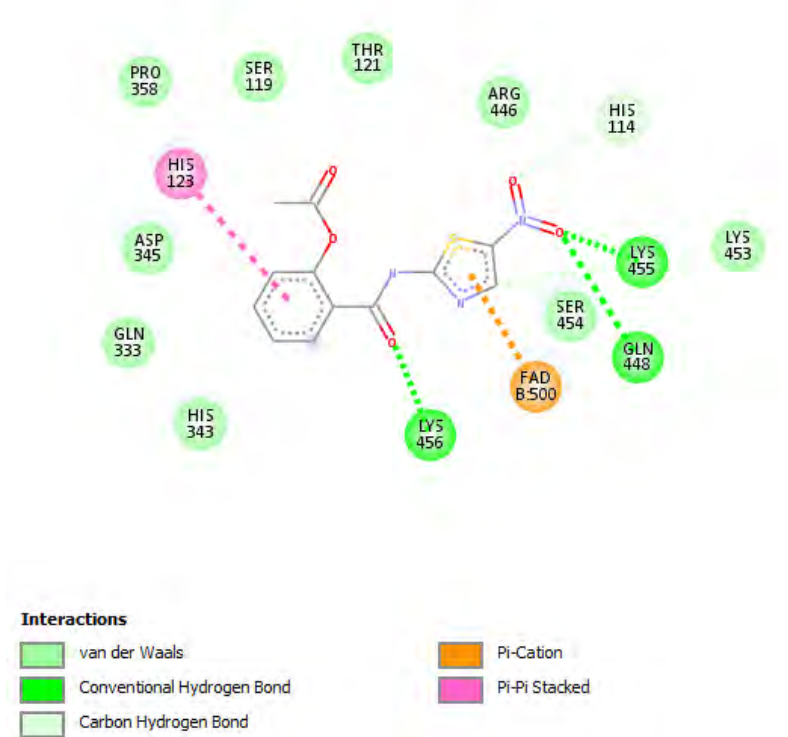
รูปที่ 11 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 15



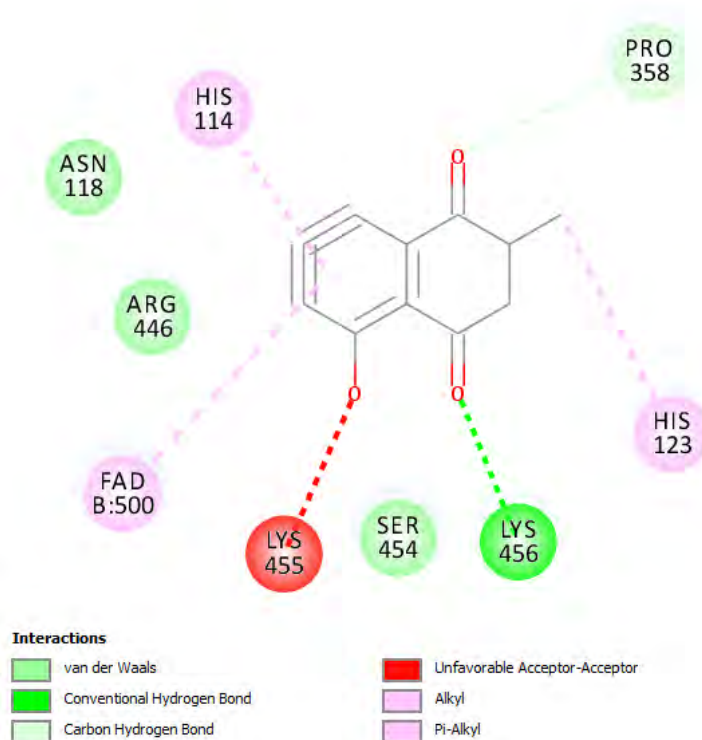
รูปที่ 12 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 18



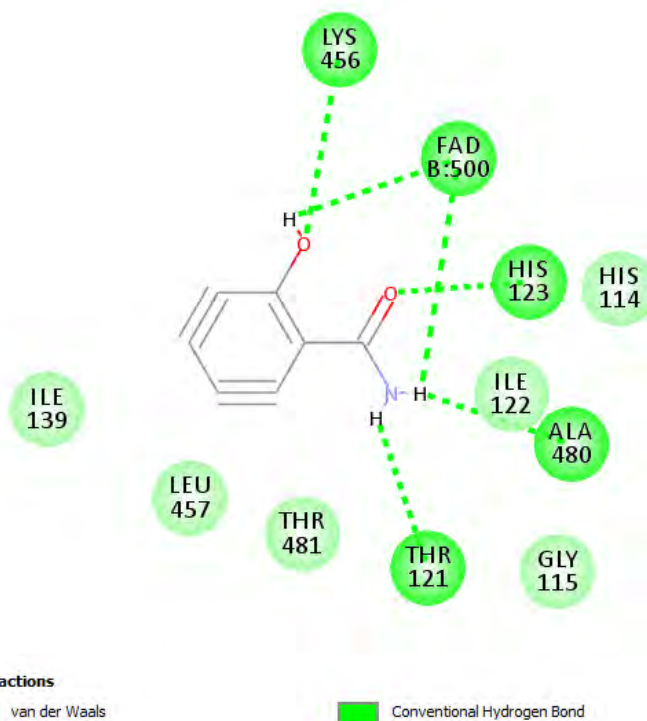
รูปที่ 13 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 19



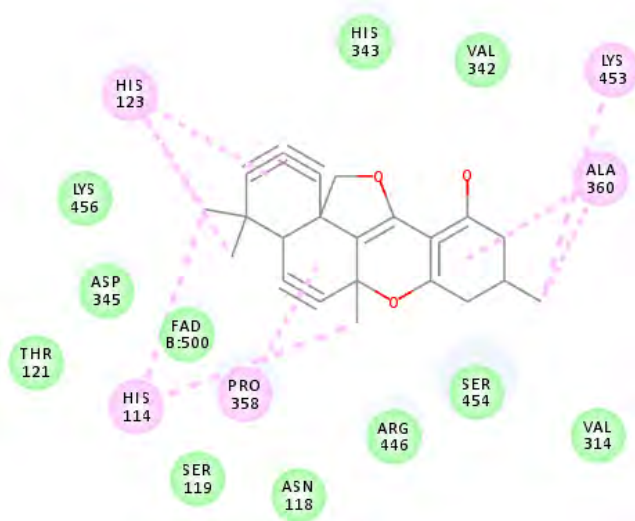
รูปที่ 14 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 20



รูปที่ 15 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 21



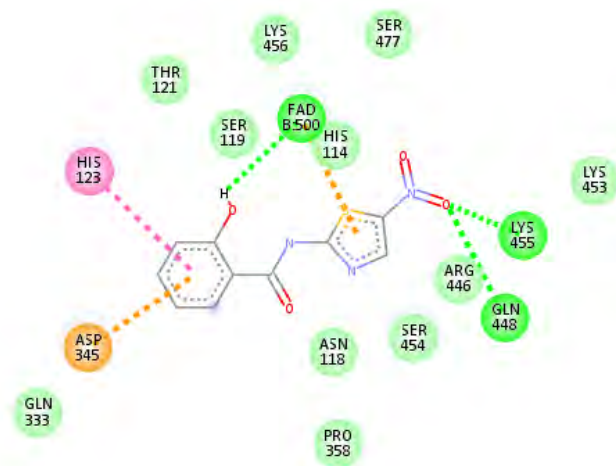
รูปที่ 16 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 22



Interactions

- van der Waals
- Alkyl
- Pi-Alkyl

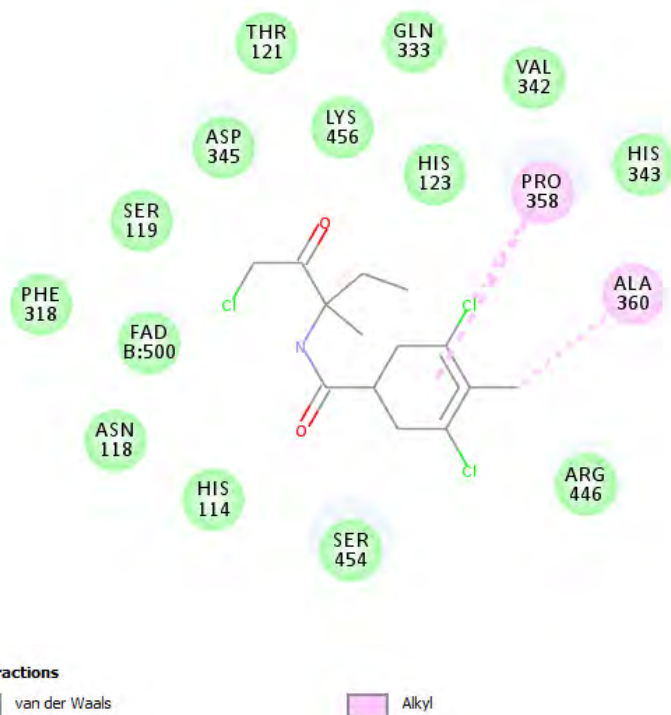
รูปที่ 17 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 23



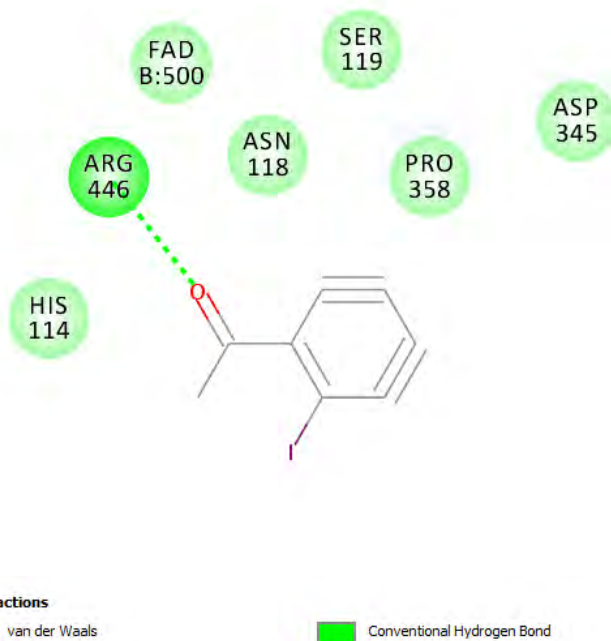
Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Cation
- Pi-Anion
- Pi-Pi Stacked
- Pi-Alkyl

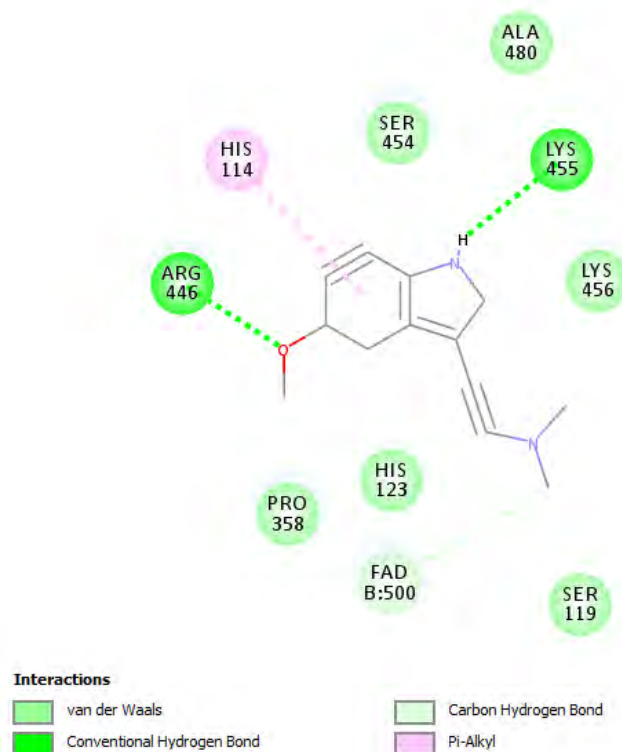
รูปที่ 18 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 25



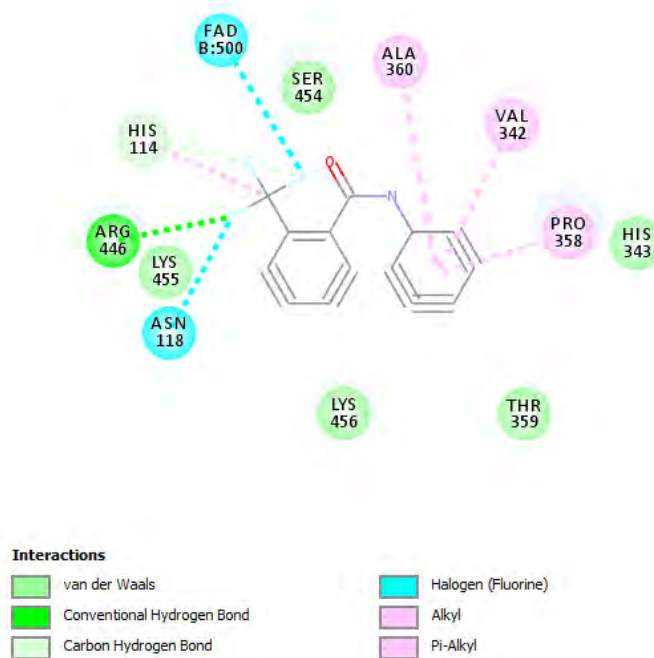
รูปที่ 19 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 27



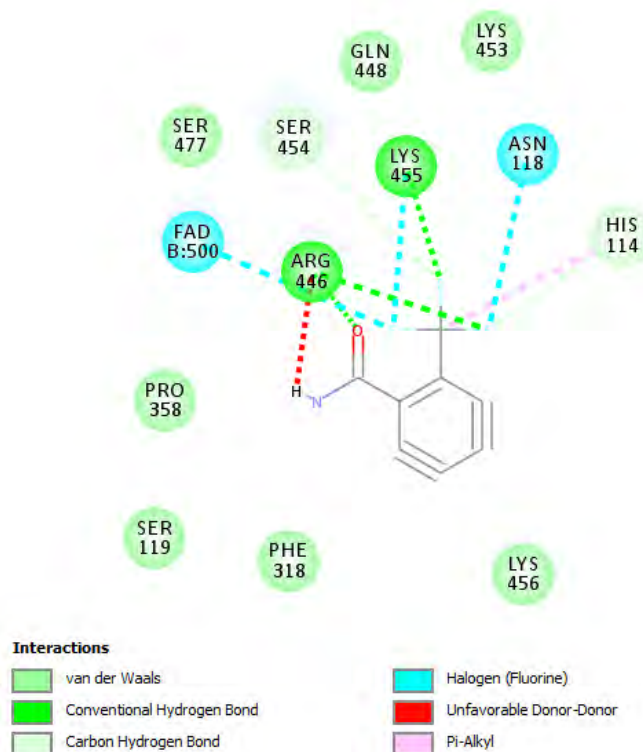
รูปที่ 20 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 28



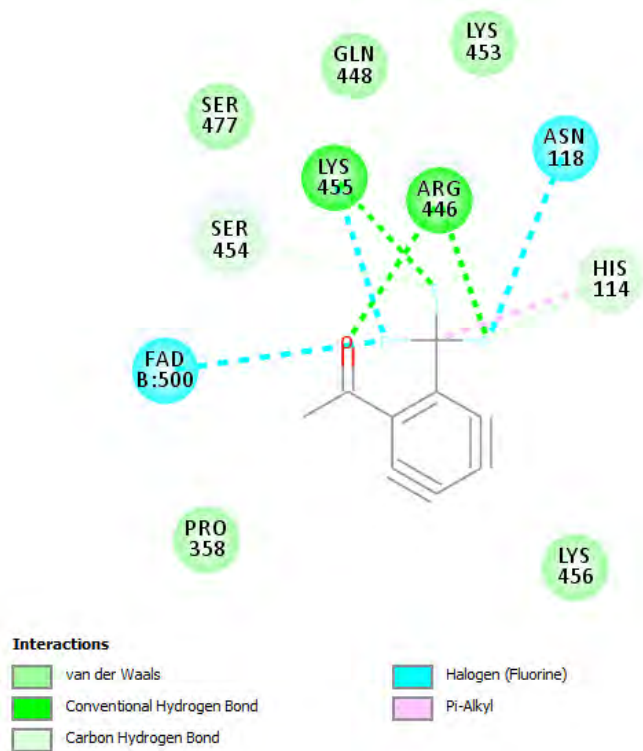
รูปที่ 21 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 29



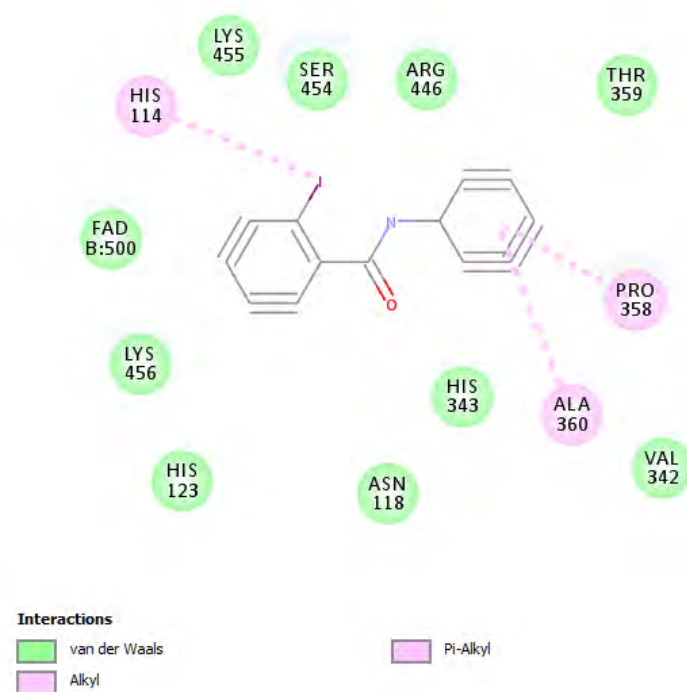
รูปที่ 22 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 31



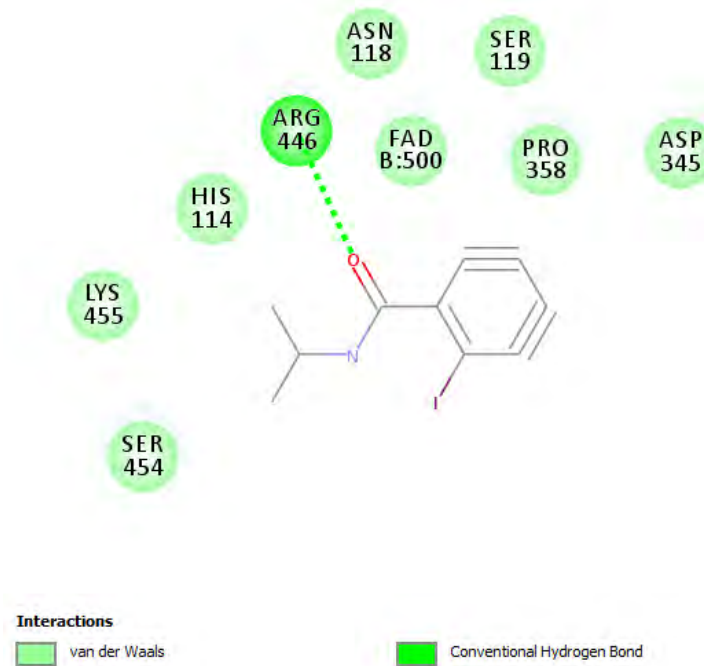
รูปที่ 23 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 33



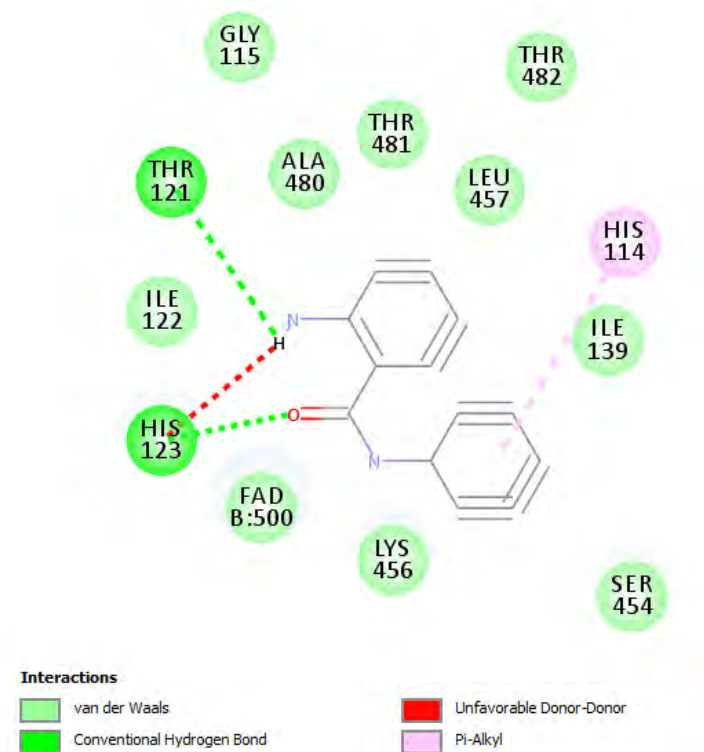
รูปที่ 24 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 34



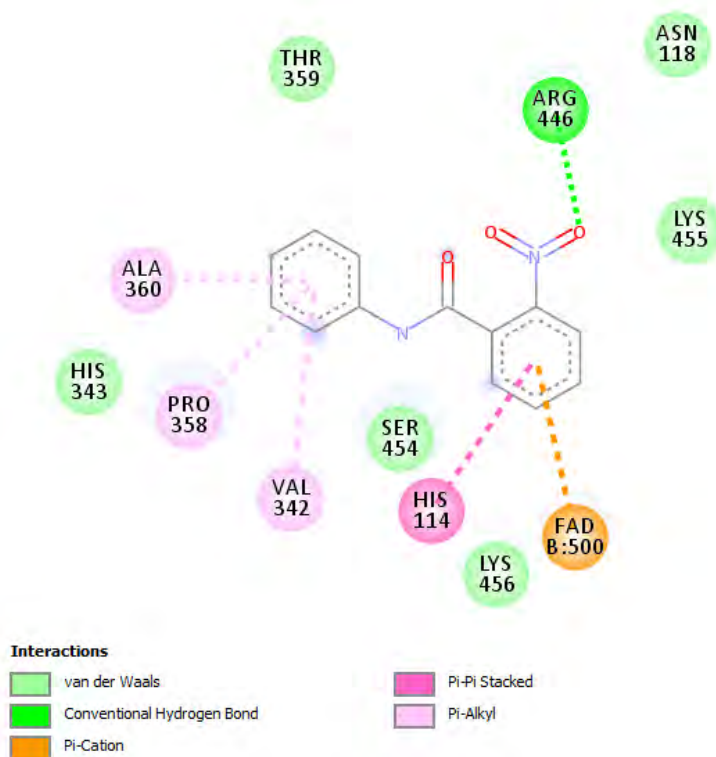
รูปที่ 25 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 35



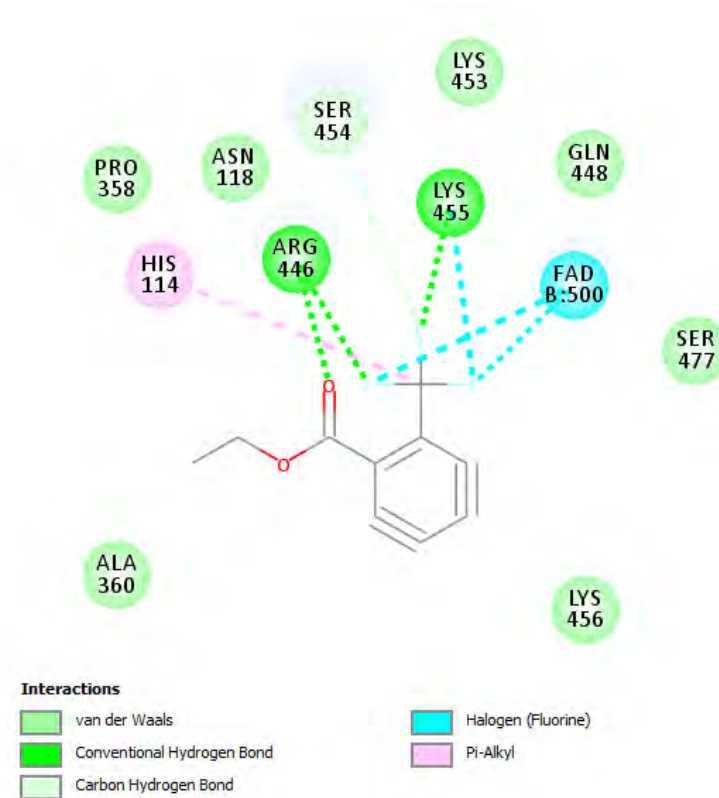
รูปที่ 26 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 38



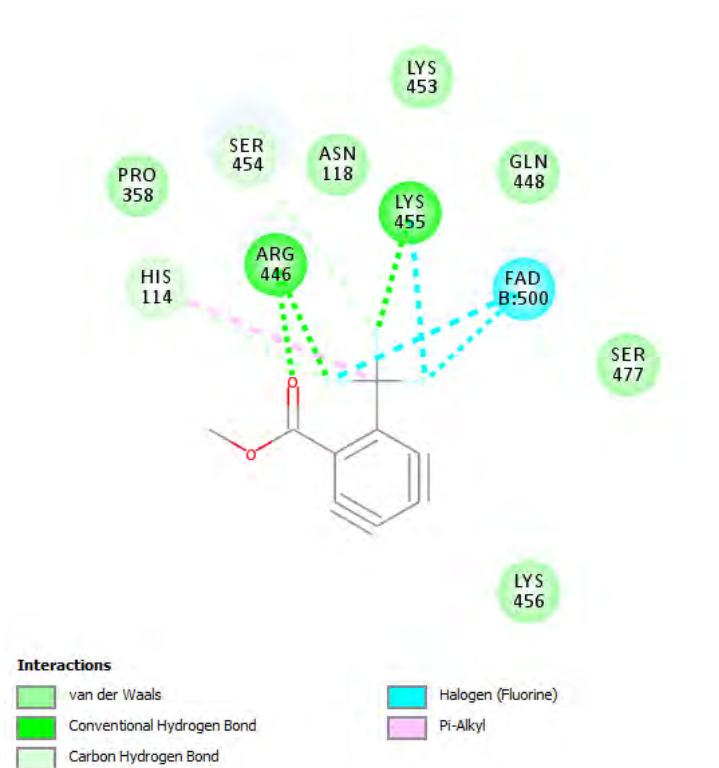
รูปที่ 27 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 39



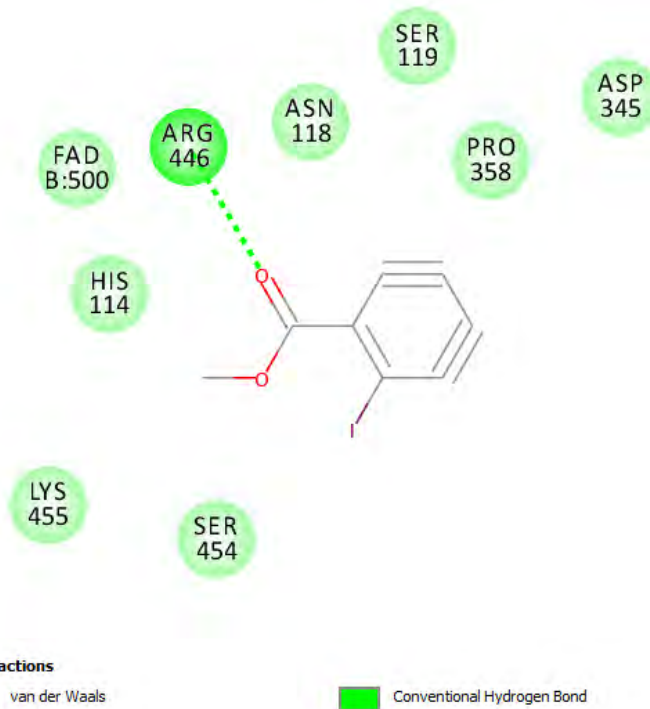
รูปที่ 28 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 40



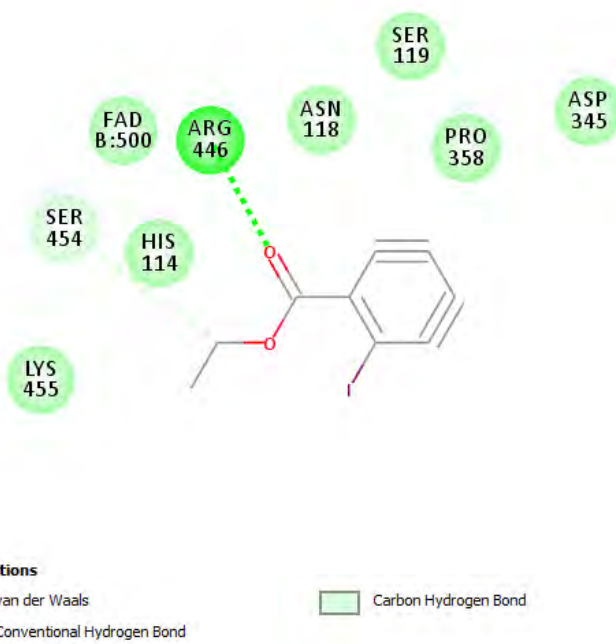
รูปที่ 29 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 41



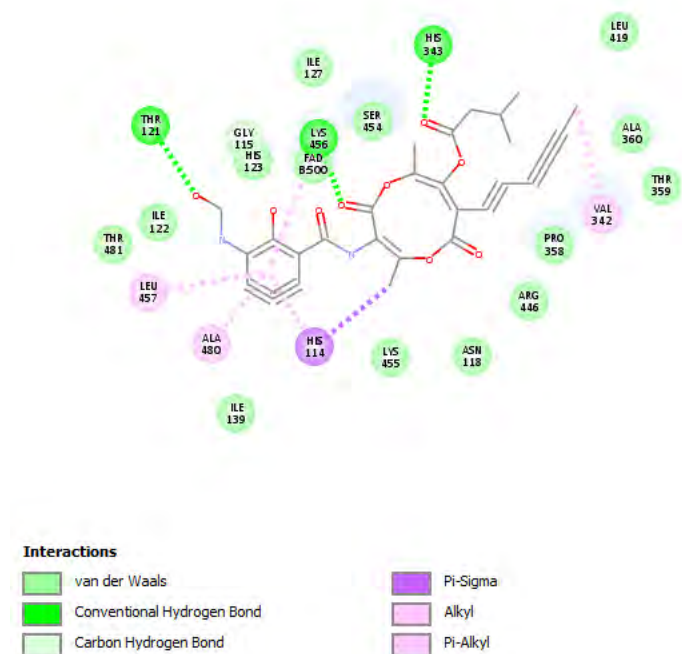
รูปที่ 30 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 42



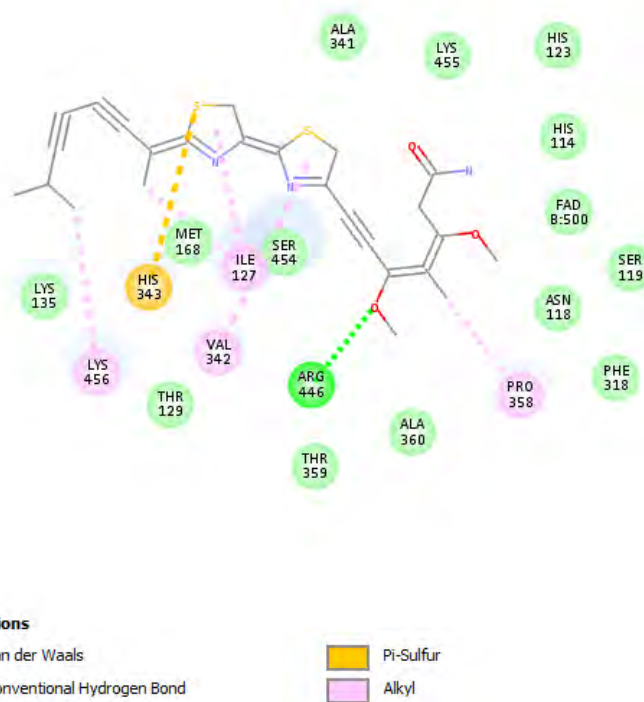
รูปที่ 31 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 43



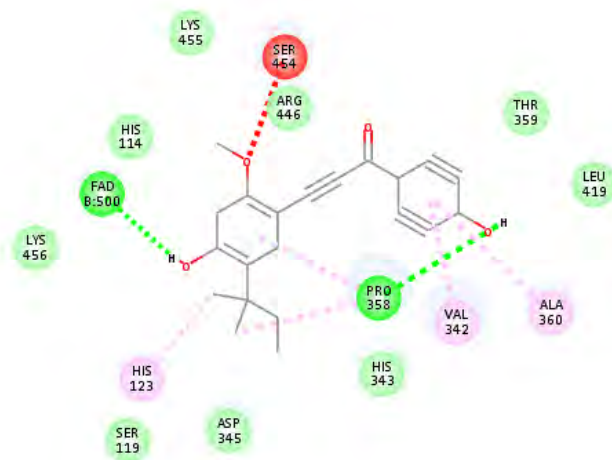
รูปที่ 32 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 44








รูปที่ 33 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 45



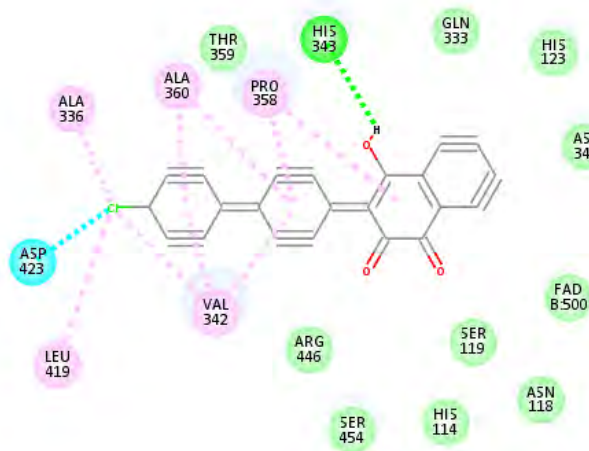
รูปที่ 34 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 46








Interactions

- | | | | |
|---|-------------------------------|---|----------|
|  | van der Waals |  | Alkyl |
|  | Conventional Hydrogen Bond |  | Pi-Alkyl |
|  | Unfavorable Acceptor-Acceptor | | |

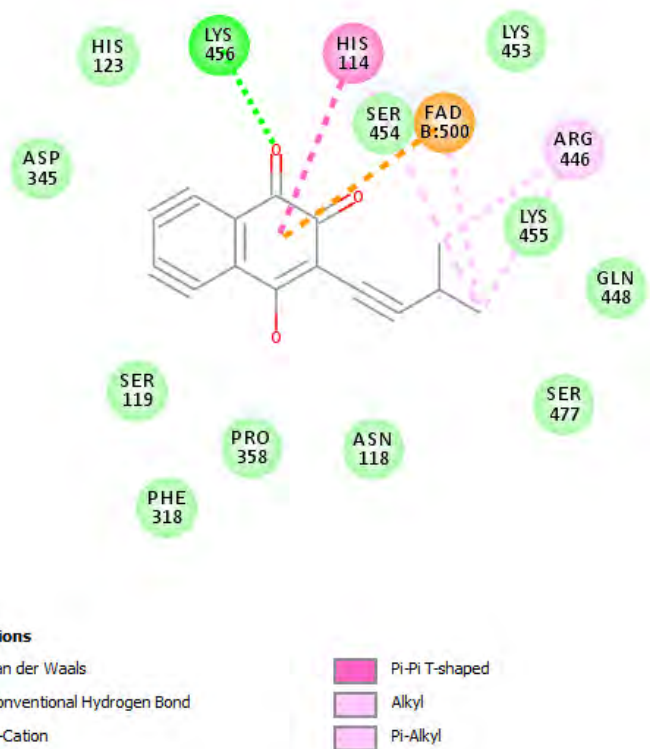
รูปที่ 35 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 47



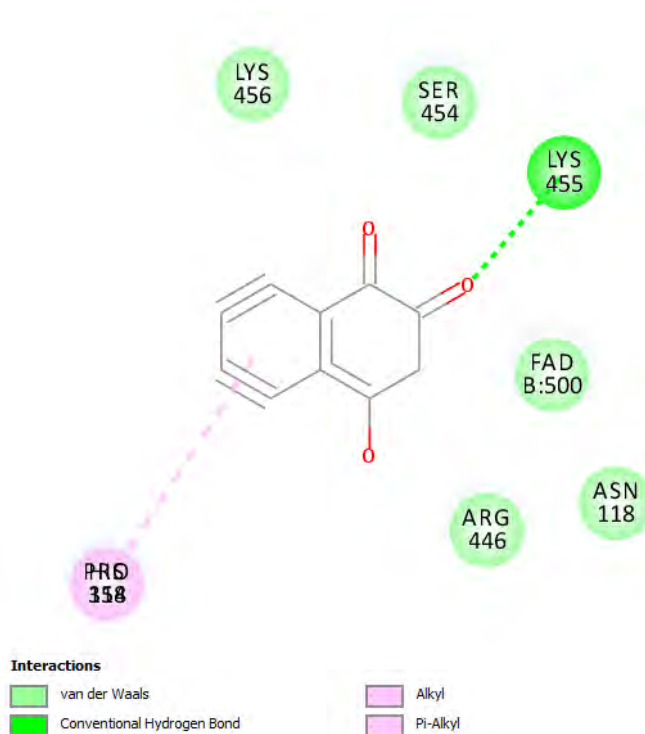
Interactions

- | | | | |
|---|----------------------------|---|----------|
|  | van der Waals |  | Alkyl |
|  | Conventional Hydrogen Bond |  | Pi-Alkyl |
|  | Halogen (Cl, Br, I) | | |

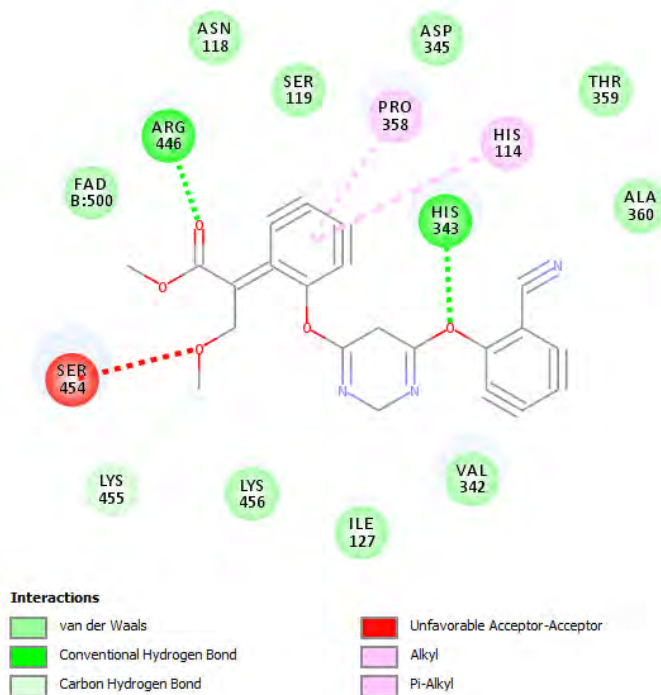
รูปที่ 36 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 49



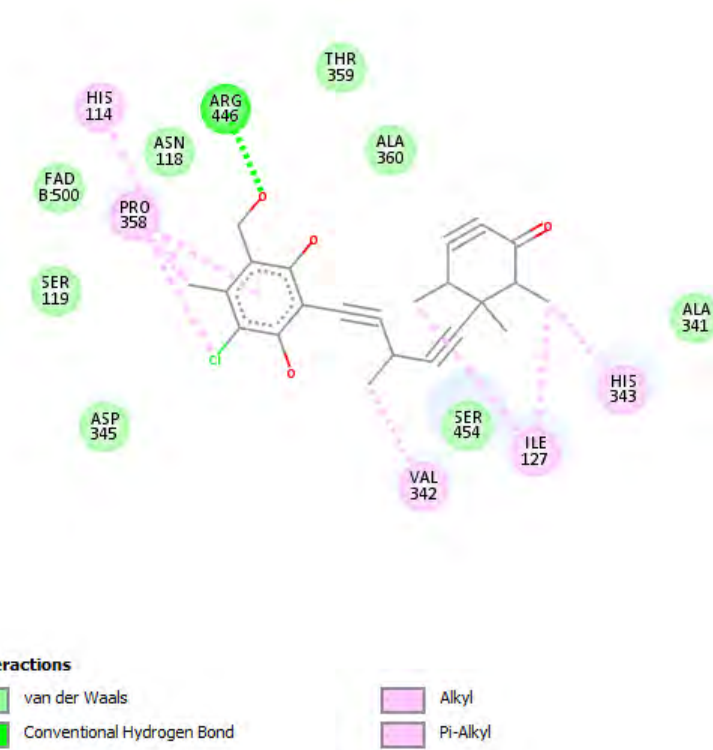
รูปที่ 37 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 51



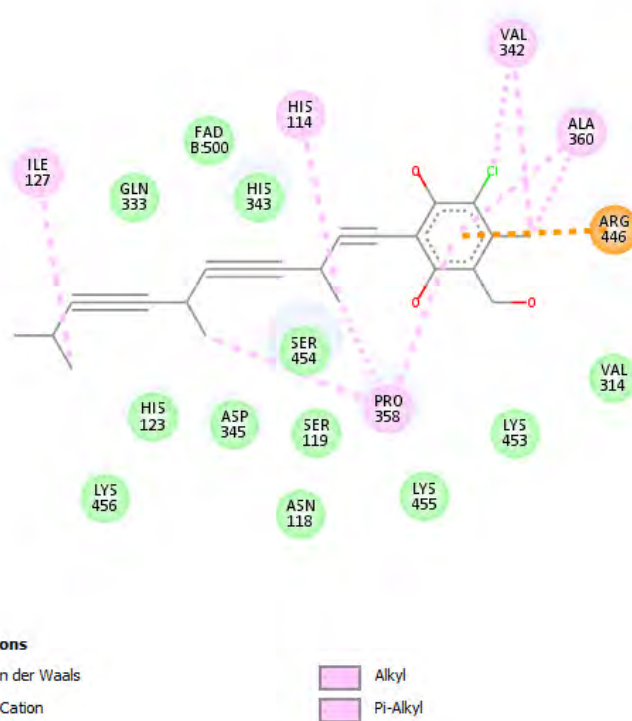
รูปที่ 38 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 52



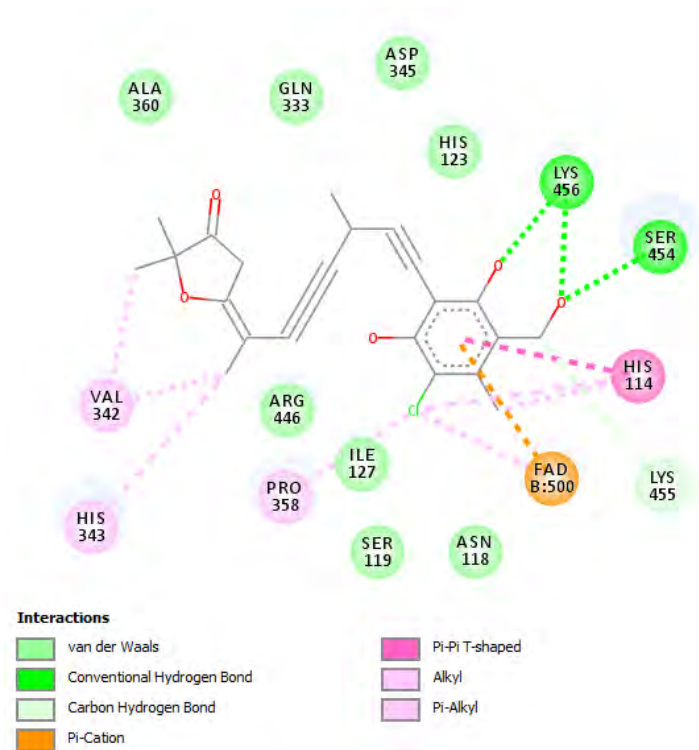
รูปที่ 39 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 53



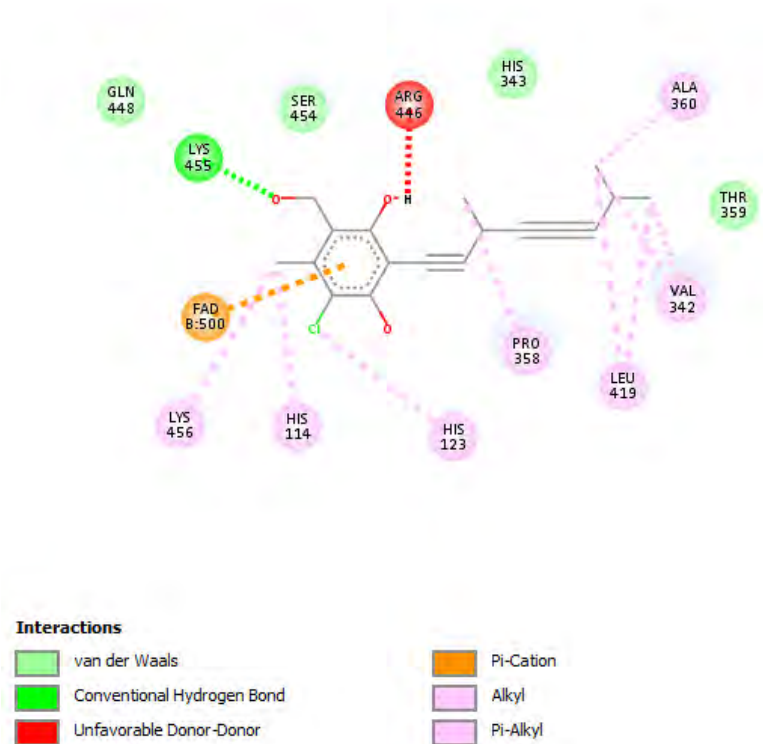
รูปที่ 40 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 54



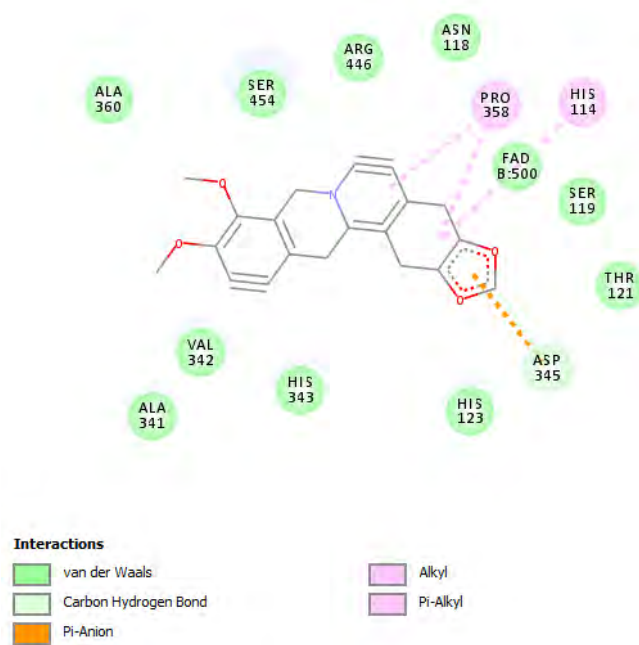
รูปที่ 41 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 57



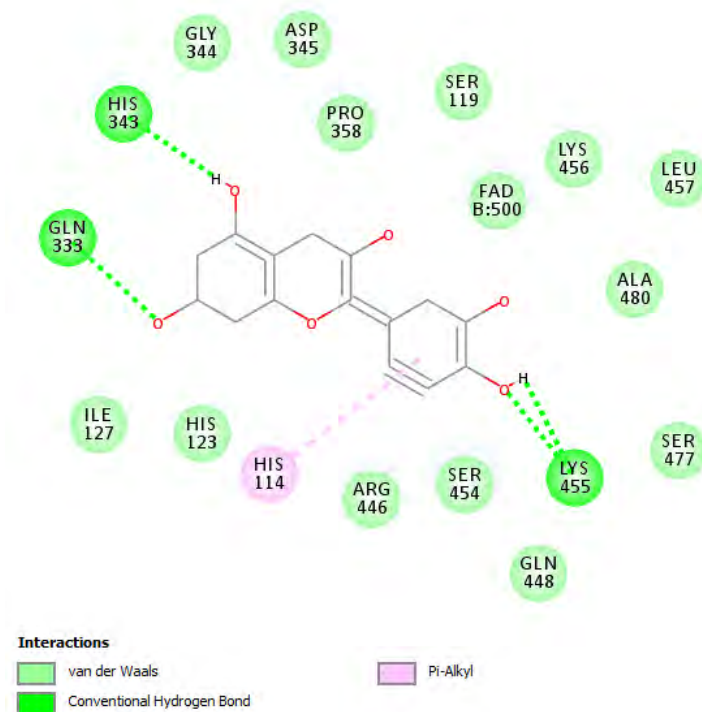
รูปที่ 42 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 85



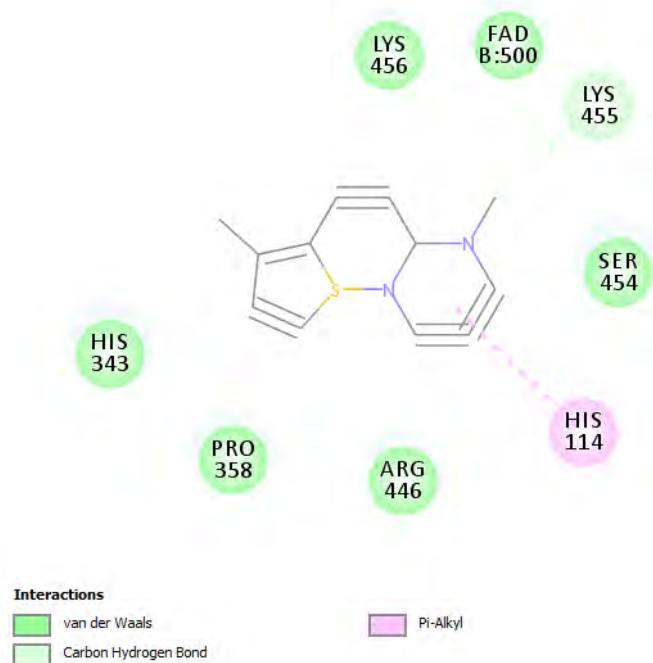
รูปที่ 43 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 88



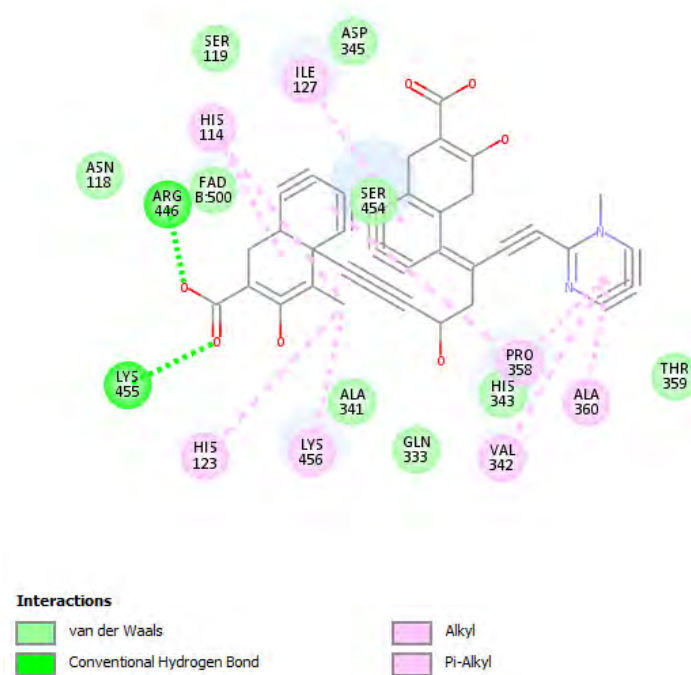
รูปที่ 44 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 91



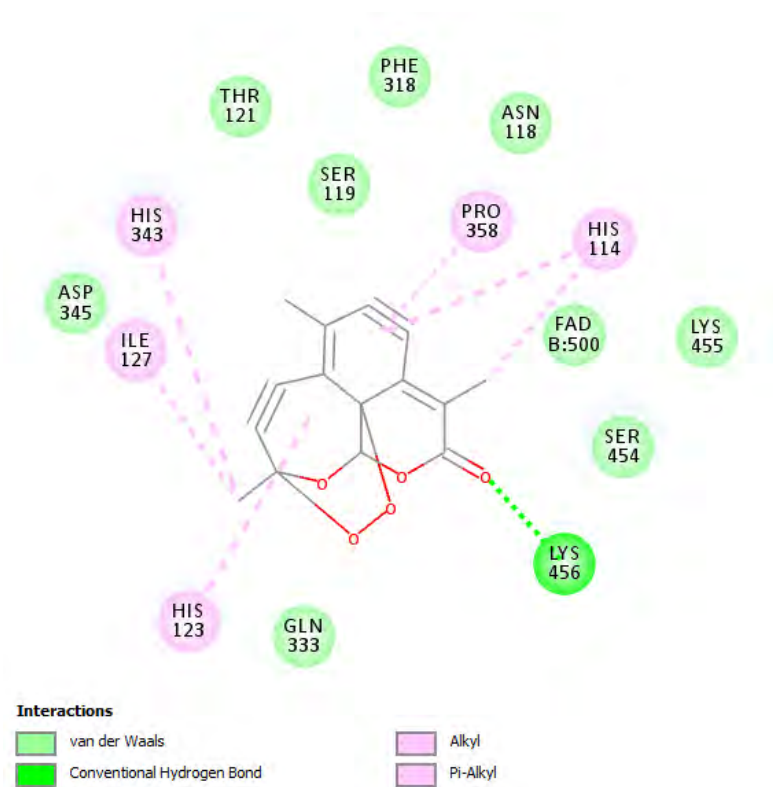
รูปที่ 45 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 92



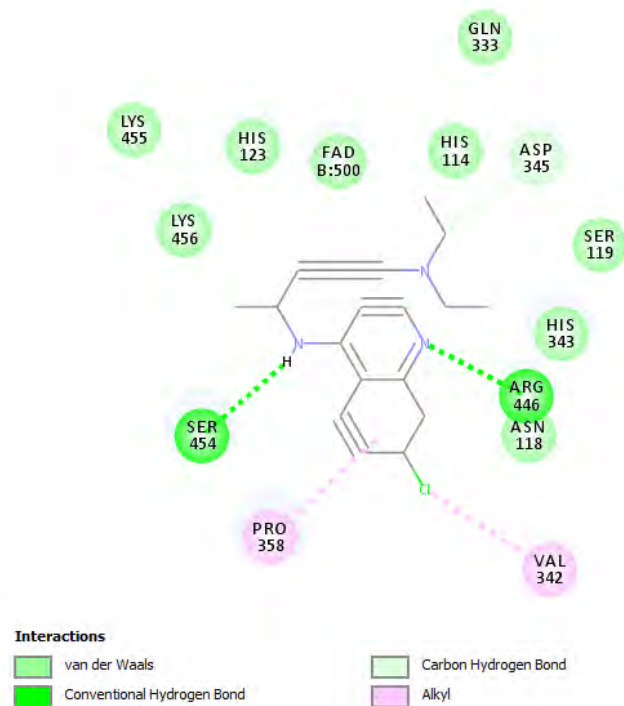
รูปที่ 46 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 94



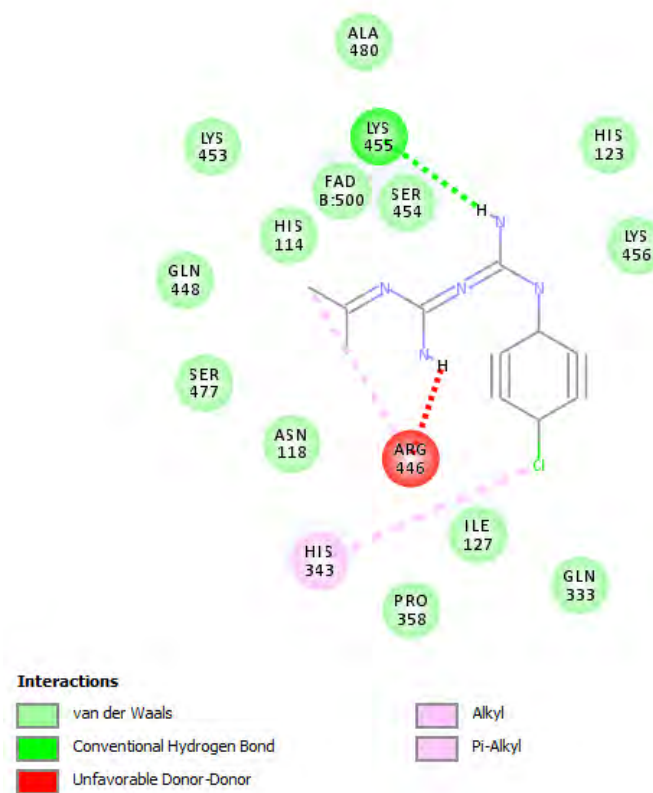
รูปที่ 47 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 95



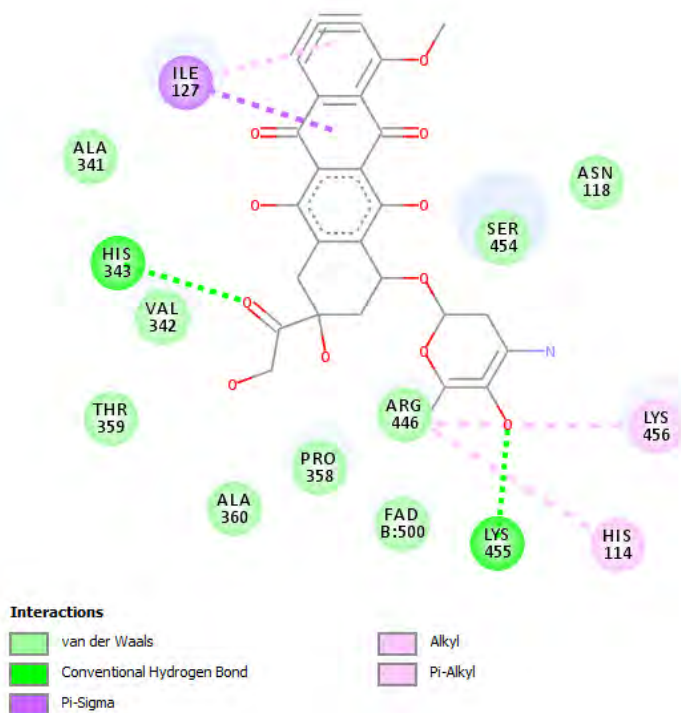
รูปที่ 48 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 97



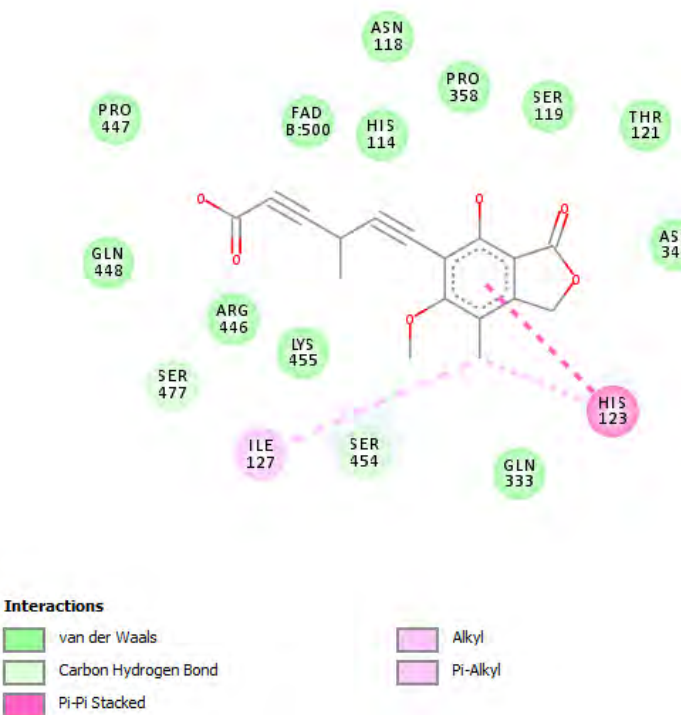
รูปที่ 49 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 98



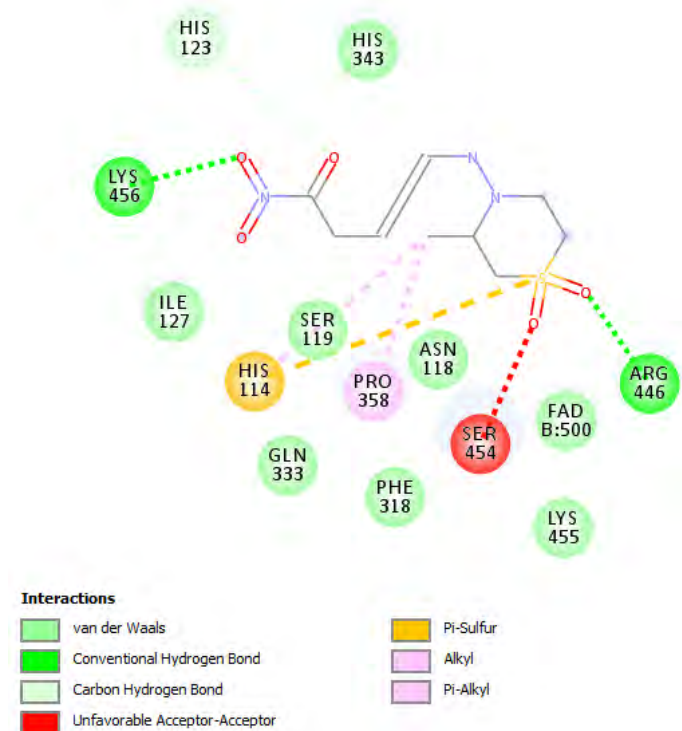
รูปที่ 50 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 100



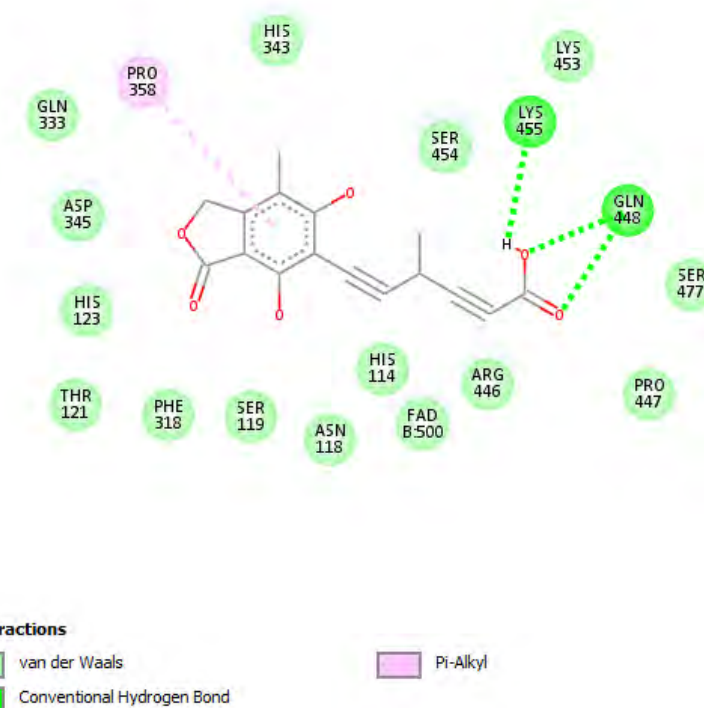
รูปที่ 51 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 101



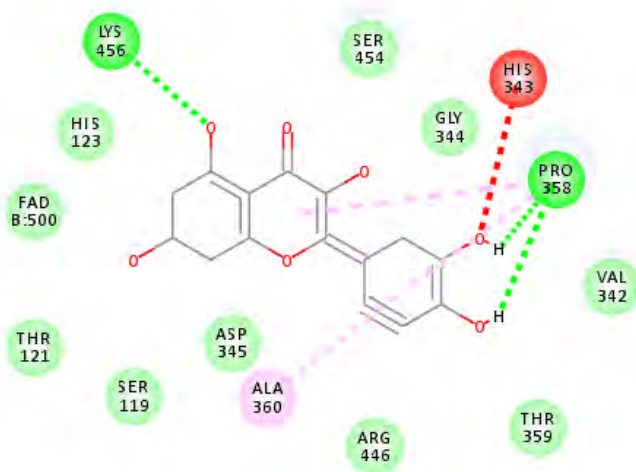
รูปที่ 52 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 105



รูปที่ 53 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 106



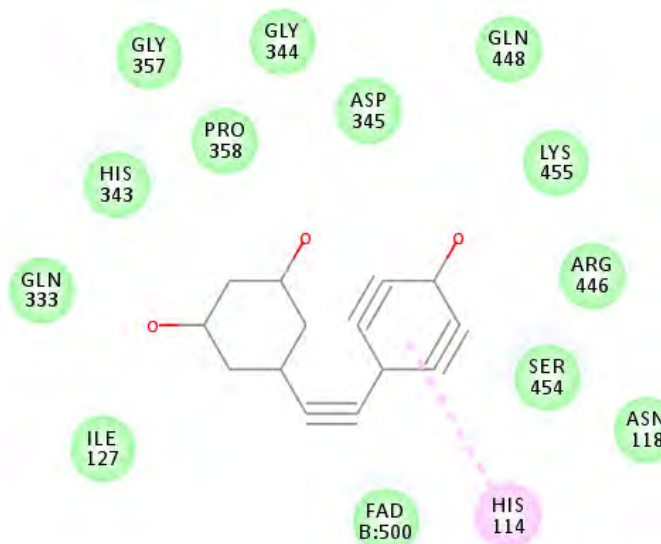
รูปที่ 54 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 107



Interactions

■ van der Waals	■ Alkyl
■ Conventional Hydrogen Bond	■ Pi-Alkyl
■ Unfavorable Acceptor-Acceptor	

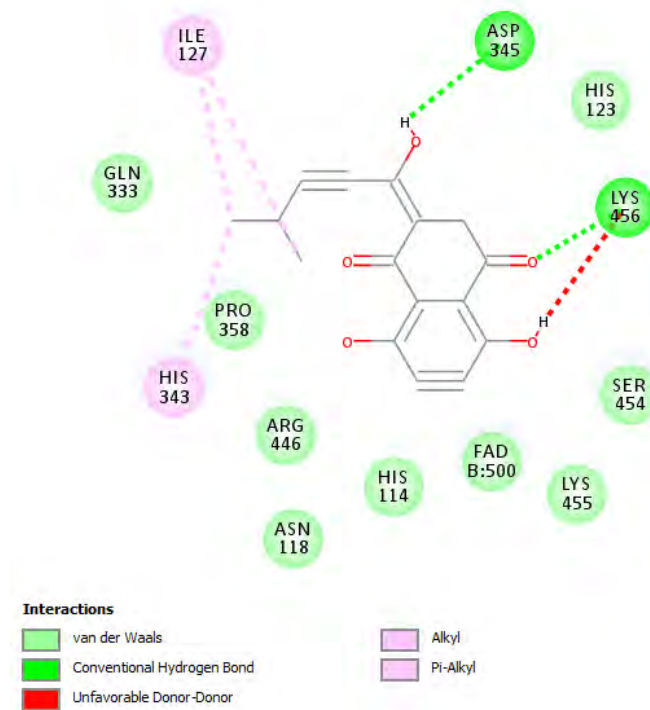
รูปที่ 55 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 108



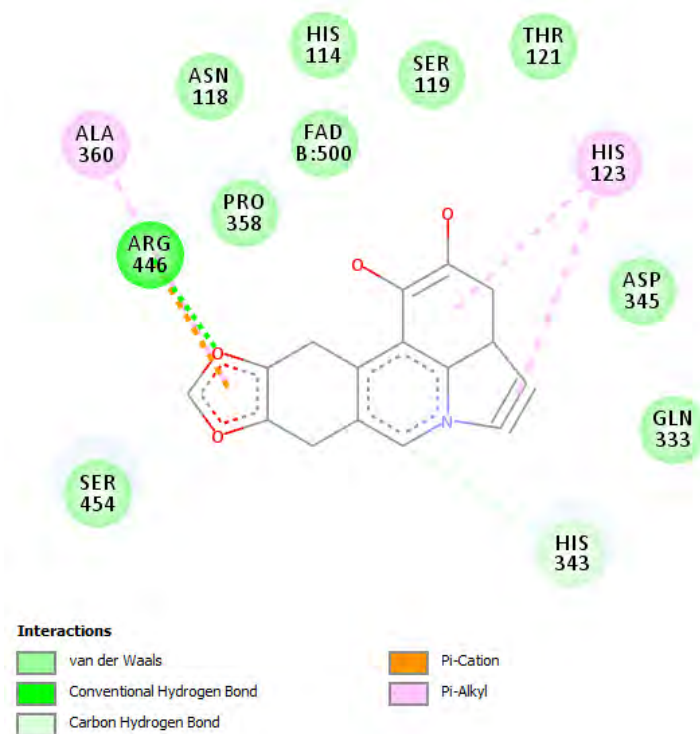
Interactions

■ van der Waals	■ Pi-Alkyl
--	--

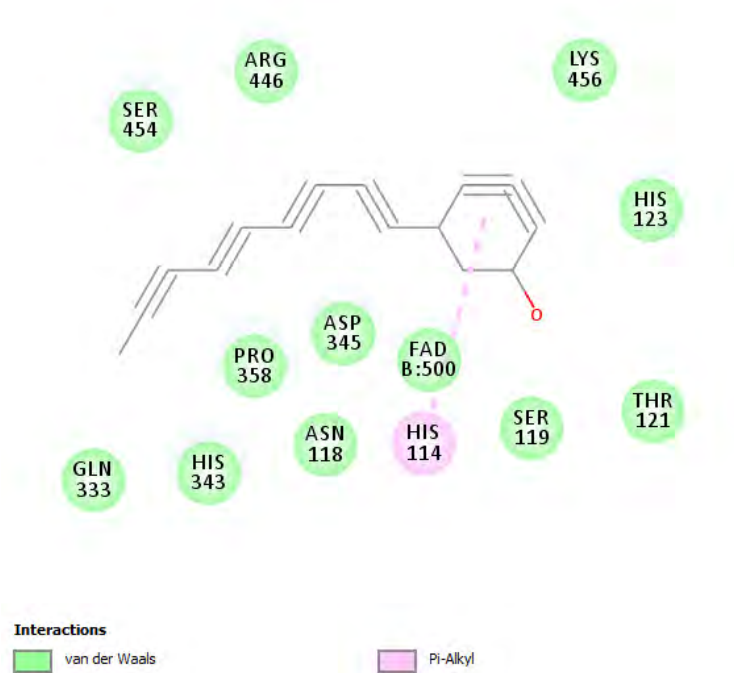
รูปที่ 56 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 109



รูปที่ 57 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 110



รูปที่ 58 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 111



รูปที่ 59 อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ MQO กับสารยับยั้งหมายเลข 112

ประวัติผู้วิจัย

นางสาวนิศมา วิริยประเสริฐ เกิดเมื่อวันที่ 15 เดือนตุลาคม พ.ศ. 2540 ที่จังหวัดน่าน สำเร็จการศึกษาจากชั้นมัธยมปลายจากโรงเรียนศรีสวัสดิ์วิทยาคารจังหวัดน่าน เมื่อปีการศึกษา 2558 เข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตร์บัณฑิต สาขาวิชาเคมี ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2559 ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้ บ้านเลขที่ 82 หมู่ 2 ตำบลม่วงตึ๊ด อำเภอภูเพียง จังหวัดน่าน รหัสไปรษณีย์ 55000 อีเมล smile.nisama1510@gmail.com