



โครงการ
การเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์

ชื่อโครงการ ผลของการใช้ประจุอะตอมที่แตกต่างกันต่อความแม่นยำการเข้าจับของ
อโต้ด็อกวีน่า
Effect of using different atomic charges on docking accuracy of
AutoDock Vina

ชื่อนิสิต นางสาวณัฐธิญา หลายวัฒนไพศาล
ภาควิชา เคมี
ปีการศึกษา 2559

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผลของการใช้ประจุอะตอมที่แตกต่างกันต่อความแม่นยำการเข้าจับของอโต้ด็อกวีน

Effect of using different atomic charges on docking accuracy of
AutoDock Vina

โดย

นางสาวณัฐฐิญา หลายวัฒนไพศาล

รายงานนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย


ปีการศึกษา 2559


โครงการ ผลของการใช้ประจําอะตอมที่แตกต่างกันต่อความแม่นยําการเข้าจับของอโต้ด็อกวีนา

โดย นางสาวณัฐริญา หลายวัฒนไพศาล

ได้รับอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาเคมี
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบโครงการ

 ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร.ชนิษฐา พุดหอม)

 อาจารย์ที่ปรึกษา
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สมศักดิ์ เพียรพนิช)

 กรรมการ
(อาจารย์ ดร.พร้อมพงศ์ เพียรพนิจธรรม)

รายงานฉบับนี้ได้รับความเห็นชอบและอนุมัติโดยหัวหน้าภาควิชาเคมี

..... หัวหน้าภาควิชาเคมี
(รองศาสตราจารย์ ดร.วุฒิชัย พาราสุข)

วันที่ เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2560

คุณภาพของการเขียนรายงานเล่มนี้อยู่ในระดับ ดีมาก ดี พอใช้

ชื่อโครงการ ผลของการใช้ประจู่อะตอมที่แตกต่างกันต่อความแม่นยำการเข้าจับของอโต้ด็อกกินา
ชื่อนิสิตในโครงการ นางสาวณัฐธิญา หลายวัฒนไพศาล เลขประจำตัว 5633071023
ชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สมศักดิ์ เพ็ญรวณิช
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2559

บทคัดย่อ

เทคนิคการเข้าจับเชิงโมเลกุล นับเป็นเทคนิคทางเคมีคอมพิวเตอร์ที่นิยมใช้ในการทำนายโครงสร้างการเข้าจับระหว่างเอนไซม์กับตัวยับยั้งที่เหมาะสมที่สุด ข้อมูลที่ได้จะเป็นประโยชน์ต่อการปรับปรุงโครงสร้างของสารให้มีฤทธิ์ทางชีวภาพสูงขึ้น งานวิจัยนี้ศึกษาผลของการใช้ประจู่อะตอมที่แตกต่างกันจำนวน 5 ชนิดต่อความแม่นยำในการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลของโปรแกรม AutoDock Vina โดยใช้โครงสร้างของตัวรับและตัวยับยั้งทั้งหมด 167 โครงสร้างที่นำมาจากฐานข้อมูล PDBbind ประจู่อะตอมที่ใช้ประกอบด้วยประจู่อะตอมที่คำนวณด้วยวิธี PM7, Gasteiger-Marsili, MMFF94, QEq และ QTPIE โครงสร้างการเข้าจับที่ทำนายได้จากการคำนวณจะถูกนำไปเปรียบเทียบกับโครงสร้างทางเอกซเรย์ เพื่อพิจารณารูปแบบการเข้าจับและคำนวณค่า RMSD เพื่อประเมินค่าความแม่นยำโดยดูจากอัตราความสำเร็จที่ทำนายผลได้ใกล้เคียงกับโครงสร้างทางการทดลอง ผลการคำนวณพบว่า อัตราความสำเร็จของการใช้ประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย PM7, Gasteiger-Marsili, MMFF94, QEq และ QTPIE มีค่าเป็น 82.0%, 82.0%, 78.4%, 81.4% และ 80.8% ตามลำดับ ผลที่ได้บ่งชี้ว่าประจู่อะตอมชนิด PM7 และ Gasteiger-Marsili ให้ผลที่มีความแม่นยำมากที่สุด อย่างไรก็ตามเมื่อดูค่า RMSD ของแต่ละโครงสร้างจะพบว่าประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย Gasteiger-Marsili ให้ค่า RMSD ต่ำที่สุดและมีความเหมาะสมกับโมเลกุลตัวยับยั้งทุกขนาด อีกทั้งการคำนวณประจู่อะตอมด้วยวิธีนี้ใช้เวลาในการคำนวณที่น้อยกว่าประจู่อะตอมชนิด PM7 ดังนั้นจึงควรเลือกวิธี Gasteiger-Marsili สำหรับคำนวณประจู่อะตอมในการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลด้วยโปรแกรม AutoDock Vina

คำสำคัญ: การคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล, อัตราความสำเร็จ

Project Title Effect of using different atomic charges on docking accuracy of
AutoDock Vina

Student Name Miss Nattiya Laiwattanapaisarn Student ID 5633071023

Advisor Name Assistant Professor Somsak Pianwanit, Ph.D.

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

Abstract

Molecular docking calculation is a computational chemistry technique that has been widely used to predict the most suitable binding structure between enzyme and inhibitor. The obtained information is helpful for structural modification of an inhibitor to enhance its biological activity. In this research, effect of using five different atomic charges on the accuracy of AutoDock Vina program for molecular docking calculation was investigated. 167 receptor-inhibitor complex structures were taken from the PDBbind database. Atomic charges were calculated using PM7, Gasteiger-Marsili, MMFF94, QEq, and QTPIE methods. The docked structures predicted from the calculations were then compared with the corresponding X-ray structures to examine the binding mode. RMSD values were also calculated to evaluate the accuracy by considering success rate of the agreement between predicted and experimental data. The results show that success rates of using atomic charges calculated with PM7, Gasteiger-Marsili, MMFF94, QEq, and QTPIE methods are 82.0%, 82.0%, 78.4%, 81.4%, and 80.8%, respectively. This indicates that PM7 and Gasteiger-Marsili atomic charges give the most accurate results. However, inspecting the RMSD values of each structure demonstrates that Gasteiger-Marsili atomic charges give the lowest RMSD values and are suitable for inhibitors with any size. In addition, the calculation time for this method is less than that of the PM7. Therefore, the Gasteiger-Marsili atomic charges are recommended for the molecular docking calculation using AutoDock Vina.

Keywords: molecular docking calculation, success rate

กิตติกรรมประกาศ

รายงานฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ผู้วิจัยได้รับความช่วยเหลือและเอาใจใส่เป็นอย่างสูงจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สมศักดิ์ เพ็ชรวงษ์ อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการ ที่ได้ให้คำปรึกษาและข้อมูลต่าง ๆ ที่เป็นประโยชน์ต่อการทำวิจัยในครั้งนี้

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.ชนิษฐา พุดหอม และอาจารย์ดร.พร้อมพงศ์ เพ็ชรพินิจธรรม ที่เสียสละเวลามาเป็นกรรมการในการสอบงานวิจัย รวมถึงให้คำแนะนำงานรายงานเสร็จสมบูรณ์

ขอขอบพระคุณคณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้มอบทุนสนับสนุนจากโครงการการเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์ในครั้งนี้ และได้รับความเอื้อเฟื้ออุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัยจากเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตลอดจนความช่วยเหลือจากบุคลากรฝ่ายต่าง ๆ จึงกราบขอบพระคุณมา ณ ที่นี้ด้วย

และขอขอบพระคุณเพื่อนภาคเคมี รุ่นพี่ รุ่นน้อง และครอบครัว ที่คอยให้กำลังใจจนดำเนินโครงการสำเร็จ ลุล่วงด้วยดี สุดท้ายนี้ผู้วิจัยคาดหวังว่า ผู้ที่สนใจจะได้รับความรู้จากงานวิจัยฉบับนี้ ตลอดจนสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในชีวิตประจำวันและพัฒนางานวิจัยให้เกิดประโยชน์ในลำดับต่อไป



สารบัญ

เรื่อง	หน้า
บทคัดย่อ (ภาษาไทย)	ค
บทคัดย่อ (ภาษาอังกฤษ)	ง
กิตติกรรมประกาศ	จ
สารบัญ	ฉ
สารบัญรูปภาพ	ณ
สารบัญตาราง	ญ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 มูลเหตุจูงใจและความสำคัญ	1
1.2 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง	2
1.2.1 วิธีการทางเคมีคอมพิวเตอร์ (Computational Chemistry)	2
1.2.2 เทคนิคการเข้าจับเชิงโมเลกุล (molecular docking methods)	3
1.2.3 ตัวรับ (receptor) และตัวยับยั้ง (inhibitor)	4
1.2.4 ประจู่ตอมที่คำนวณด้วย MMFF94	4
1.2.5 ประจู่ตอมที่คำนวณด้วย QEq	5
1.2.6 ประจู่ตอมที่คำนวณด้วย QTPIE	5
1.2.7 โปรแกรม AutoDock Vina	5
1.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	7
1.4 วัตถุประสงค์	10
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	10
บทที่ 2 การทดลอง	11

เรื่อง	หน้า
2.1 อุปกรณ์และเครื่องมือที่เกี่ยวข้อง	11
2.1.1 ระบบฐานข้อมูล	11
2.1.2 โปรแกรมที่เกี่ยวข้อง	11
2.1.3 PDB code ของตัวรับและตัวยับยั้งทั้งหมด 167 โครงสร้าง	12
2.2 ขั้นตอนและวิธีการทดลอง	13
2.2.1 ประจู่ตอมที่คำนวณด้วย PM7	13
2.2.1.1 การเตรียมโครงสร้างของตัวรับที่คำนวณประจู่ตอมด้วย MOPAC 2016	13
2.2.1.2 การเตรียมโครงสร้างของตัวยับยั้งที่จะคำนวณประจู่ตอมด้วย MOPAC 2016	13
2.2.2 ประจู่ตอมที่คำนวณด้วย Gasteiger	14
2.2.2.1 การเตรียมโครงสร้างของตัวรับที่จะคำนวณประจู่ตอมด้วย ADT	14
2.2.2.2 การเตรียมโครงสร้างของตัวยับยั้งที่จะคำนวณประจู่ตอมด้วย ADT	14
2.2.3 ประจู่ตอมที่คำนวณด้วย MMFF94, QEq และ QTPIE	14
2.2.3.1 การเตรียมโครงสร้างของตัวรับที่จะคำนวณประจู่ตอมด้วย OpenBabel	14
2.2.3.2 การเตรียมโครงสร้างของตัวยับยั้งที่จะคำนวณประจู่ตอมด้วย OpenBabel	15
2.3 การคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลระหว่างตัวรับและตัวยับยั้ง	15
2.4 การวิเคราะห์ผล	16
2.5 การหาค่า RMSD โดยใช้โปรแกรม Command Prompt	16

เรื่อง	หน้า
บทที่ 3 ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง	17
3.1 ผลการใช้ประจุ่มต่อมที่แตกต่างเทียบกับโครงสร้างทางเอกซเรย์	17
3.2 การหาค่า RMSD เพื่อดูความแม่นยำในการเข้าจับ	18
3.3 การวิเคราะห์และอภิปรายผลการทดลอง	19
บทที่ 4 สรุปผลการทดลอง	23
ภาคผนวก	24
เอกสารอ้างอิง	59
ประวัติผู้ทำการวิจัย	62



สารบัญรูปภาพ

รูป	หน้า
รูปที่ 1 ภาพจำลองการเข้าจับเชิงโมเลกุล	3
รูปที่ 2 ค่า RMSD ที่มีค่าน้อยกว่า 2 Å ของสารประกอบเชิงซ้อนทั้งหมด 190 โครงสร้าง โดยใช้โปรแกรม AutoDock 4 เทียบกับโปรแกรม AutoDock Vina	6
รูปที่ 3 ค่าพลังงานการเข้าจับจากการทำนายด้วยโปรแกรม AutoDock 4 (a) และ AutoDock Vina (b) เมื่อเทียบกับค่าจากการทดลอง	6
รูปที่ 4 ตารางค่า RMSD เฉลี่ย และอัตราประสบความสำเร็จของประจู่อะตอมที่แตกต่างกัน	8
รูปที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ของสองวิธีคำนวณ โดยที่ (a) คือ ประจู่อะตอม ที่คำนวณด้วย MMFF94 และ (b) ประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย PM6-DH+ ซึ่งนำมาเปรียบเทียบกับวิธีการคำนวณด้วย BP86-D2/TZVP	9
รูปที่ 6 แสดงการคำนวณพลังงานของอีเทนในคอนฟอร์เมอร์ Staggered และ Eclipsed โดยใช้ประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย MMFF94 และ AMBER	10
รูปที่ 7 หน้าต่างการคำนวณโดยใช้ Vina docking	15
รูปที่ 8 การซ้อนทับของโครงสร้างตัวยับยั้งที่คำนวณด้วยประจู่อะตอมทั้ง 5 ชนิด เทียบกับผลโครงสร้างเอกซเรย์	16
รูปที่ 9 ตัวอย่างโครงสร้างการเข้าจับระหว่างตัวรับและตัวยับยั้งที่คำนวณด้วยประจู่อะตอม PM7 (สีชมพู), Gasteiger-Marsili (สีเขียว), MMFF94 (สีเหลือง), QEq (สีม่วง) และ QTPIE (สีเทา) เทียบกับผลทางโครงสร้างเอกซเรย์ (สีฟ้า)	17
รูปที่ 10 แผนภูมิแท่งแสดงอัตราความสำเร็จของประจู่อะตอมทั้ง 5 ชนิด	18
รูปที่ 11 โครงสร้างของตัวยับยั้ง 1lor	19
รูปที่ 12 โครงสร้างของตัวยับยั้ง 2obf	19

รูป	หน้า
รูปที่ 13 โครงสร้างของตัวยับยั้ง 2j78	20
รูปที่ 14 โครงสร้างของตัวยับยั้ง 3f3c	20
รูปที่ 15 ภาพการบิดหมุนของพันธะเดี่ยวในการเข้าจับเชิงโมเลกุลกับตัวรับ	20
รูปที่ 16 โครงสร้างของตัวยับยั้ง 1kel	21
รูปที่ 17 โครงสร้างของตัวยับยั้ง 2wbg	21
รูปที่ 18 โครงสร้างของตัวยับยั้ง 1z95	21
รูปที่ 19 โครงสร้างของตัวยับยั้ง 3ueu	21
รูปที่ 20 โครงสร้างของตัวยับยั้ง 1h23	21
รูปที่ 21 โครงสร้างของตัวยับยั้ง 1jyq	21
รูปที่ 22 โครงสร้างของตัวยับยั้ง 4gid	22
รูปที่ 23 โครงสร้างของตัวยับยั้ง 3nw9	22
รูปที่ 24 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างตัวรับและตัวยับยั้งทั้งหมด 167 โครงสร้าง ที่คำนวณด้วยประจุมอดอม PM7 (สีชมพู), Gasteiger-Marsili (สีเขียว), MMFF94 (สีเหลือง), QEq (สีม่วง) และ QTPIE (สีเทา) เทียบกับผลทาง โครงสร้างเอกซเรย์ (สีฟ้า)	25



สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
ตารางที่ 1 PDB code ของโครงสร้างตัวรับและตัวยับยั้งทั้งหมด 167 โครงสร้าง	12
ตารางที่ 2 จำนวนโครงสร้างที่มีค่า RMSD น้อยกว่า 2 \AA และอัตราความสำเร็จ (Success rate) ของประจู่ต่อมทั้ง 5 ชนิด	18
ตารางที่ 3 ค่า RMSD ในการเข้าจับระหว่างตัวรับและตัวยับยั้ง คำนวณโดยใช้ประจู่ต่อม 5 ชนิดเทียบกับโครงสร้างทางเอกซเรย์	53



บทที่ 1

บทนำ

1.1 มุลเหตุจูงใจและความสำคัญ

การค้นคว้า ออกแบบ และพัฒนายารักษาโรคเป็นกระบวนการที่ใช้เวลานานและใช้เงินทุนมหาศาล นักวิจัยจึงได้พยายามหาเทคนิคที่จะช่วยให้สามารถลดขั้นตอนต่าง ๆ ลง เพื่อจะได้ประหยัดเงินทุนและเวลา เทคนิคทางเคมีคอมพิวเตอร์เป็นเทคนิคหนึ่งที่นักวิจัยนิยมใช้กัน เพราะสามารถให้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์ต่องานได้เป็นอย่างดี ช่วยให้ไม่ต้องสิ้นเปลืองเงินทุนและเวลาไปทำการทดลองกับสารเคมีที่ไม่มีศักยภาพที่จะนำมาไปพัฒนาเป็นยาได้ เทคนิคการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล (molecular docking calculation) [1,2] นับเป็นเทคนิคทางเคมีคอมพิวเตอร์ที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในการทำนายโครงสร้างการเข้าจับระหว่างสารยับยั้งกับตัวรับ เพราะช่วยให้ได้ข้อมูลเชิงลึกในระดับโมเลกุลเกี่ยวกับโครงสร้างการเข้าจับ อันจะเป็นประโยชน์อย่างมากต่อการพัฒนาปรับปรุงโครงสร้างของสารให้มีฤทธิ์ทางชีวภาพสูงขึ้น นำไปสู่การสังเคราะห์สารประกอบชนิดใหม่

ในการทำงานของเทคนิคนี้ จะต้องใช้ประจุมะตอม (atomic charge) ในการคำนวณคะแนนเพื่อนำมาตัดสินหาโครงสร้างการเข้าจับที่เหมาะสมที่สุด ประจุมะตอมที่แตกต่างกันย่อมมีพารามิเตอร์ที่แตกต่างกันออกไป ดังนั้นคุณภาพของประจุมะตอมจึงส่งผลต่อความถูกต้องแม่นยำและพลังงานของผลการทำนายโครงสร้าง ในปี ค.ศ. 2009 Z. Bikadi และ E. Hazai [2] ได้ทำการทดสอบการใช้ประจุมะตอมที่คำนวณวิธีเคมีเอ็มพีริกัล PM6 ในการเพิ่มความถูกต้องในการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลด้วยโปรแกรม AutoDock 4.2 โดยได้ทำการเปรียบเทียบกับการใช้ประจุมะตอมชนิด Gasteiger และใช้โครงสร้างเชิงซ้อนระหว่างตัวรับกับตัวยับยั้งจำนวน 53 โครงสร้าง ผลการศึกษาพบว่าการใช้ประจุมะตอมที่คำนวณด้วยวิธี PM6 ทำให้ได้โครงสร้างการเข้าจับที่ใกล้เคียงกับโครงสร้างทางการทดลองมากถึง 42 โครงสร้าง ในขณะที่การใช้ประจุมะตอมที่คำนวณด้วยวิธี Gasteiger ให้ผลถูกต้องเพียง 28 โครงสร้าง ผู้วิจัยจึงสรุปว่า การใช้ประจุมะตอมที่คำนวณด้วยวิธีเคมีเอ็มพีริกัลจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพความถูกต้องของการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลได้

ในปี ค.ศ. 2013 X. Hou และคณะ ได้ทำการทดสอบความแม่นยำของโปรแกรม AutoDock 4.2 [3] ซึ่งเป็นโปรแกรมคำนวณการเข้าจับที่ใช้กันอย่างกว้างขวางและมีความแม่นยำสูง โดยใช้ประจุมะตอมที่แตกต่างกัน 9 ชนิด พบว่าประจุมะตอมที่คำนวณด้วย Gasteiger-Huckel สามารถทำนายโครงสร้างการเข้าจับได้ใกล้เคียงกับโครงสร้างทางการทดลองมากที่สุด

ในปี ค.ศ. 2013 J. J. P. Stewart ได้พัฒนาวิธีการคำนวณแบบเคมีเอ็มพีริกัล PM7 ขึ้น [4,5] ซึ่งเป็นการพัฒนาปรับปรุงต่อเนื่องมาจากวิธี PM6 โดยวิธีใหม่นี้จะมีความแม่นยำในการคำนวณคุณสมบัติที่สำคัญหลาย ๆ อย่าง [4] เช่น เช่น heat of formation, electron affinity และมีการปรับปรุงพารามิเตอร์เกี่ยวกับ dispersion interaction และพันธะไฮโดรเจน ทำให้ประจุมะตอมชนิด PM7 มีความเหมาะสมสำหรับใช้อธิบายอันตรกิริยาแบบ non covalent [5] ซึ่งสอดคล้องกับอันตรกิริยาระหว่างตัวรับกับตัวยับยั้ง

ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงจะทำการศึกษาความถูกต้องแม่นยำของการใช้ประจุ่มอะตอมชนิด PM7 ที่มีต่อโครงสร้าง การเข้าจับ และเปรียบเทียบกับการใช้ประจุ่มอะตอมชนิดต่าง ๆ คือ Gasteiger-Marsili, QTPIE, MMFF94, PM7 และ QEQ ซึ่งประจุ่มอะตอมชนิด Gasteiger-Marsili, QTPIE, MMFF94 และ QEQ เป็นประจุ่มที่คำนวณด้วยวิธีทางกลศาสตร์ เชิงโมเลกุล (Molecular Mechanics) และประจุ่มอะตอมชนิด PM7 เป็นประจุ่มอะตอมที่คำนวณแบบเคมีเอ็มพีริคัล [6] โดยจะใช้โครงสร้างตัวรับและตัวยับยั้งจากฐานข้อมูล PDBbind จำนวนทั้งหมด 167 โครงสร้าง และใช้โปรแกรม AutoDock Vina [7] ในการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล ซึ่งเป็นโปรแกรมที่ได้รับการพัฒนาปรับปรุงมาจาก โปรแกรม AutoDock เพื่อให้มีความรวดเร็วและแม่นยำมากยิ่งขึ้น

1.2 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

1.2.1 วิธีการทางเคมีคอมพิวเตอร์ (Computational Chemistry)

วิธีการทางเคมีคอมพิวเตอร์ เป็นสาขาหนึ่งของวิชาเคมีที่นำความรู้ทางคอมพิวเตอร์มาใช้ในการศึกษาทฤษฎี ทางวิทยาศาสตร์ เพื่อช่วยในการแก้ปัญหาทางเคมี โดยสามารถคำนวณโครงสร้างและคุณสมบัติต่าง ๆ ของโมเลกุล เช่น พลังงาน อันตรกิริยา ความหนาแน่นของประจุไฟฟ้า เป็นต้น การศึกษานี้เรียกอีกอย่างหนึ่งว่า แบบจำลองเชิง โมเลกุล (molecular modeling) ผลจากการศึกษาทางเคมีคอมพิวเตอร์ สามารถอธิบายผลการทดลองในระดับ โมเลกุล รวมไปถึงทำนายผลการทดลองที่ไม่สามารถทำได้ในห้องปฏิบัติการ เพื่อให้เกิดการค้นพบ สารที่มีฤทธิ์ทาง ชีวภาพใหม่ ๆ และนำไปสู่การสังเคราะห์สารประกอบชนิดใหม่ด้วยเวลาอันรวดเร็วและใช้วัสดุดิบราคาถูกลง นิยมใช้ วิธีนี้ในการออกแบบโมเลกุลยา (Drug design) [8,9] โดยใช้เทคนิคการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล เพื่อศึกษาการ เข้าจับระหว่างโมเลกุลยากับตำแหน่งกัมมันต์ (active site) ของโมเลกุลเป้าหมาย เช่น ดีเอ็นเอ โปรตีน และเอนไซม์ เป็นต้น ซึ่งข้อมูลที่ได้จากการศึกษาทางเคมีคอมพิวเตอร์ ส่วนใหญ่จะเป็นสมบัติทางโครงสร้างและพลังงาน ความถี่ ของการสั่นสะเทือน ตำแหน่งของอะตอมหรือโมเลกุลที่มีความเสถียร เป็นต้น

ทฤษฎีที่นิยมใช้ในการคำนวณทางเคมีคอมพิวเตอร์ มีอยู่ 2 วิธีใหญ่ ๆ ได้แก่

1. กลศาสตร์เชิงโมเลกุล (Molecular Mechanics, *MM*) [10] เป็นวิธีการคำนวณที่นิยมมากในด้านชีวเคมี มีหลักการ คือ จะคำนวณแรงกระทำระหว่างอะตอมต่าง ๆ จากสมการชุดหนึ่ง จึงสามารถกำหนดรูปแบบการเคลื่อนที่ของ อะตอมต่าง ๆ ในโมเลกุล เช่น การยืดหดของพันธะ การงอของพันธะ โดยมีค่าพารามิเตอร์แต่ละชุดสำหรับชุดของ อะตอมที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนที่ เรียกว่า force field parameters ซึ่งได้มาจากการวิเคราะห์ข้อมูลจากการทดลอง และจากการคำนวณทางกลศาสตร์ควอนตัมจำนวนมาก ๆ สามารถสร้างและแก้ไขโครงสร้างโมเลกุลพร้อมทั้ง คำนวณหาโครงสร้างที่เสถียรได้ วิธีนี้เหมาะสำหรับใช้คำนวณโครงสร้างของโมเลกุลที่มีขนาดใหญ่ เช่น โปรตีน ดีเอ็นเอ เนื่องจากการคำนวณได้อย่างรวดเร็ว
2. กลศาสตร์ควอนตัม (Quantum Mechanics, *QM*) [11] จะคำนวณหาพลังงานของระบบอะตอมและโมเลกุลจาก การหาผลเฉลยของสมการชเรอดิงเงอร์ (Schrödinger) ที่มีความแม่นยำสูง ผลการคำนวณที่ได้มีความถูกต้องและ

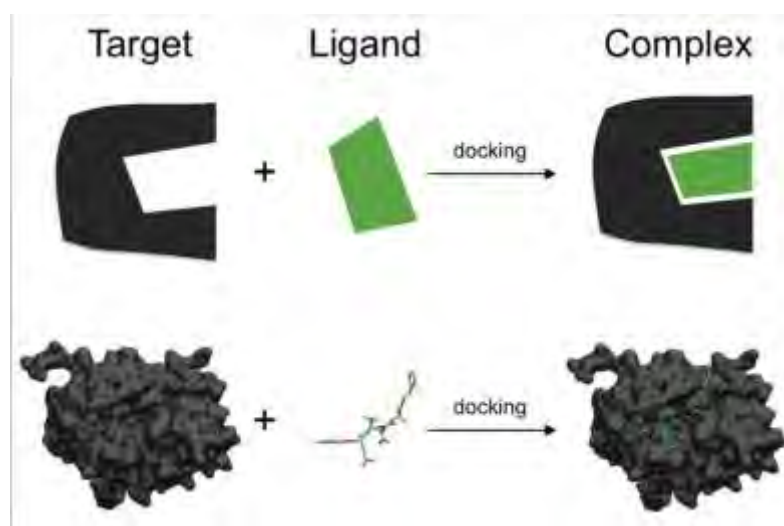
แม่นยำสูง แต่ข้อจำกัดของวิธีนี้ คือเวลาที่ใช้ในการคำนวณ ถ้าต้องการความแม่นยำสูง อาจจะต้องใช้เวลาในการคำนวณนานเป็นเดือนหรือปี ถือได้ว่าเป็นระเบียบวิธีที่ให้ผลการคำนวณที่ถูกต้องและสามารถประยุกต์ใช้ร่วมกับวิธีอื่นได้

1.2.2 เทคนิคการเข้าจับเชิงโมเลกุล (molecular docking methods) [1,2]

การคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล เป็นวิธีทางคอมพิวเตอร์ที่ใช้ทำนายโครงสร้างการเข้าจับระหว่างตัวรับ (receptor) และตัวยับยั้ง (inhibitor) วิธีการทำงานของโปรแกรมการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล ประกอบไปด้วย 2 ส่วน [3] นั่นคือ

1. การสุ่มตำแหน่ง (Sampling) ของตัวยับยั้งภายในบริเวณเข้าจับ (binding site) ของตัวรับ เนื่องจากบริเวณการเข้าจับมีขนาดใหญ่กว่าโมเลกุลตัวยับยั้ง จึงมีรูปแบบของการเข้าจับที่เป็นไปได้จำนวนมากมายมหาศาล การคำนวณรูปแบบการเข้าจับให้ครบทุกรูปแบบนั้นไม่สามารถทำได้ ดังนั้นจึงต้องมีเทคนิคในการสุ่มตำแหน่งที่เป็นไปได้ของการเข้าจับอย่างมีประสิทธิภาพ นั่นคือ ต้องมีจำนวนรูปแบบที่มากเพียงพอ และต้องครอบคลุมรูปแบบการเข้าจับที่สอดคล้องกับโครงสร้างการเข้าจับที่แท้จริงไว้ด้วย [12] เทคนิคที่นิยมใช้กันคือ genetic algorithm

2. การคำนวณคะแนนโดยใช้ scoring function [13] คือการให้คะแนนรูปแบบการเข้าจับ เพื่อตัดสินว่าโครงสร้างการเข้าจับรูปแบบต่าง ๆ ที่ได้จากข้อแรก รูปแบบใดมีความเหมาะสมที่สุด ซึ่งการคำนวณคะแนนจะต้องใช้ข้อมูลสมบัติทางเคมีและทางกายภาพของทั้งโมเลกุลตัวรับและตัวยับยั้ง เช่น ประจุอะตอม ดังนั้นถ้าใช้ทฤษฎีที่แตกต่างกันสำหรับคำนวณสมบัติเหล่านี้ [14] ก็จะส่งผลให้คะแนนที่คำนวณได้แตกต่างกันออกไป อันจะส่งผลโดยตรงต่อการตัดสินเลือกโครงสร้างการเข้าจับด้วย



รูปที่ 1 ภาพจำลองการเข้าจับเชิงโมเลกุล [15]

ปัจจุบันเทคนิคการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลได้มีการพัฒนาไปอย่างรวดเร็ว ทำให้มีโปรแกรมสำหรับคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลหลายโปรแกรม เช่น AutoDock, FLOG, DARWIN, FRDOCK GOLD และ Glide ซึ่งแต่ละโปรแกรมจะมีการใช้เทคนิคในการสุ่มตำแหน่งและการคำนวณคะแนนที่แตกต่างกัน ทำให้ผลการคำนวณอาจจะได้ตำแหน่งการวางตัวของตัวยับยั้งที่แตกต่างกัน จึงมีผู้ทำการทดสอบเปรียบเทียบประสิทธิภาพของโปรแกรมต่าง ๆ โดยจะพิจารณาจากความถูกต้องของโครงสร้างการเข้าจับที่ทำนายได้จากโปรแกรมกับโครงสร้างการเข้าจับที่มาจากการทดลอง ความถูกต้องนี้สามารถวัดได้โดยการคำนวณ ค่าเฉลี่ยการเบี่ยงเบนกำลังสอง (root mean square deviation, *RMSD*) ของการวางตัวในสามมิติของโครงสร้างตัวยับยั้งระหว่างโครงสร้างที่ได้จากการคำนวณเทียบกับโครงสร้างจากการทดลอง

โปรแกรมสำหรับคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลระหว่างตัวรับกับตัวยับยั้งที่เป็นโปรแกรมฟรีและได้รับความนิยมมากที่สุดคือ AutoDock Vina ดังนั้นในงานวิจัยนี้จะใช้โปรแกรม AutoDock Vina คำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลระหว่างตัวรับและตัวยับยั้งของโครงสร้างทั้งหมด

1.2.3 ตัวรับ (receptor) และตัวยับยั้ง (inhibitor)

จากรูปที่ 1 การคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล จะแบ่งออกเป็นสองส่วน คือ ส่วนของตัวรับและตัวยับยั้ง ในทางชีวเคมีและเภสัชศาสตร์ ตัวรับหรือตัวที่ใช้จับกับตัวยับยั้ง คือโมเลกุลโปรตีนขนาดใหญ่ที่แทรกตัวอยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์ หรือตัวที่ใช้จับกับตัวยับยั้ง สามารถจดจำและตอบสนองต่อสัญญาณทางเคมีทั้งภายนอกและภายในเซลล์ได้ บางครั้งในทางเภสัชศาสตร์ มักนำตัวรับเหล่านี้ไปทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของยา ซึ่งสารที่มาจับกับโปรตีนตัวรับ เรียกว่า ตัวยับยั้ง มีหน้าที่ทำให้เอนไซม์เร่งปฏิกิริยาได้น้อยลง จากหลักการของปฏิกิริยาระหว่างโปรตีนกับตัวยับยั้ง กล่าวได้ว่า ตัวยับยั้งที่ดีจะต้องเข้าจับกับโปรตีนได้อย่างจำเพาะเจาะจงและได้โครงสร้างที่มีความเสถียร เพื่อนำตัวยับยั้งที่ได้ไปพัฒนาเป็นยาใช้รักษาโรคต่างๆ [16]

1.2.4 ประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย MMFF94

ประจู่อะตอมชนิด MMFF94 [17] เป็นแบบจำลองเชิงโมเลกุลที่ถูกพัฒนาในปี ค.ศ. 1994 โดย Merck หรือเรียกว่า Merck molecular force field [18] เป็นวิธีการคำนวณทางวิทยาศาสตร์เชิงโมเลกุลที่มีความแม่นยำสูงในการวิเคราะห์โมเลกุลทางชีววิทยา [14] และสารอินทรีย์ขนาดเล็ก โดยมีพารามิเตอร์ที่หลากหลาย ซึ่งได้จากการทดลอง หรือการคำนวณทางวิทยาศาสตร์ควอนตัมจำนวนมากและมีคุณภาพสูง อีกทั้งเป็นวิธีที่ใช้กันอย่างกว้างขวางในการวิเคราะห์ธาตุชนิดต่างๆ เช่น C, H, O, N, F, Si, P, S, Cl, Br และ I รวมถึงยังใช้กับไอออนได้ เช่น Fe^{2+} , Fe^{3+} , F^- , Cl^- , Br^- , Li^+ , Na^+ , Zn^{2+} และ Mg^{2+} โปรแกรม OpenBabel เป็นโปรแกรมที่คอยช่วยจดจำและคำนวณธาตุเหล่านี้ อัตโนมัติ ประจู่อะตอม MMFF94 ถูกออกแบบมาเพื่อจัดการปัญหาทางด้านการจำลองแบบทางพลวัตเชิงโมเลกุล (Molecular dynamics simulations) และปัญหาทางด้านการปรับโครงสร้างให้เหมาะสมของโมเลกุล ทำให้สามารถหาความยาวพันธะและมุมระหว่างพันธะได้อย่างถูกต้องและแม่นยำ

1.2.5 ประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย QEq

ประจู่อะตอมชนิด QEq [19, 20] บางครั้งเรียกว่า Charge Equilibration ได้รับการพัฒนาขึ้นจากปัญหาทั่วไปของ force field คือ ข้อจำกัดด้านความหลากหลายของธาตุและชนิดอะตอม จากนั้นมีการพัฒนาเพื่อแก้ไขปัญหานั้น เรียกว่า The Universal force field (UFF) [21] ทำให้สามารถคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลได้ทั้งตารางธาตุ ซึ่ง UFF ใช้ QEq ในการคำนวณ การคำนวณดังกล่าวคือเรื่องการกระจายตัวของประจุ รวมถึงพันธะไฮโดรเจนในโมเลกุล ในปี ค.ศ. 2013 Kadantsev และคณะ [19] แนะนำให้ใช้ประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย QEq เนื่องจากมีพารามิเตอร์ที่หลากหลายตามชนิดของอะตอม มีความแม่นยำเช่นเดียวกับการคำนวณด้วยวิธีแบบ Ab initio [22] เพราะนำข้อมูลจากการทดลองมาใช้ให้เกิดประโยชน์ เช่น พลังงานกระตุ้น (Activation energy) รัศมีอะตอม เป็นต้น อาจกล่าวได้ว่าประจู่อะตอม QEq เป็นประจู่อะตอมที่ใช้คำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลที่รวดเร็วและมีความแม่นยำสูง เหมาะสำหรับการใช้คำนวณโมเลกุลขนาดใหญ่ได้ เช่น สารอินทรีย์และสารชีวโมเลกุล รวมไปถึงนำไปประยุกต์ใช้กับวัสดุต่างๆ [23] เช่น พอลิเมอร์ ซีโอไลต์ เซรามิก และสารกึ่งตัวนำ เป็นต้น แต่ประจู่อะตอมที่คำนวณด้วยวิธีกลศาสตร์เชิงโมเลกุล เช่น QEq และ Gasteiger ยังมีความแม่นยำน้อยกว่าการคำนวณทางวิธีกลศาสตร์ควอนตัม

1.2.6 ประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย QTPIE

ประจู่อะตอมแบบ QTPIE [24] เป็นประจู่อะตอมตัวใหม่ที่ได้รับการพัฒนาขึ้นจากพื้นฐานของการถ่ายโอนประจุ (charge transfer) ซึ่งเป็นหนึ่งใน Fluctuating charge แต่แตกต่างจาก Fluctuating charge ตัวอื่นๆ ตรงที่ QTPIE จะมีพจน์ของการถ่ายโอนประจุ และมีพารามิเตอร์ที่สำคัญคือ ค่าอิเล็กโตรเนกาติวิตี (Electronegativity, EN) ความแข็งแรง (hardness) และ ความสามารถในการเกิดขั้ว (polarizabilities) ประจู่อะตอมชนิดนี้เหมาะสำหรับระบบขนาดใหญ่ และมีการคำนวณคล้ายกับการคำนวณด้วยวิธี Ab initio จึงมีความแม่นยำกว่า Fluctuating charge ก่อนหน้า คาดว่าจะมีการส่งเสริมให้พัฒนาประจู่อะตอมแบบ Fluctuating ให้มีความแม่นยำมากยิ่งขึ้น

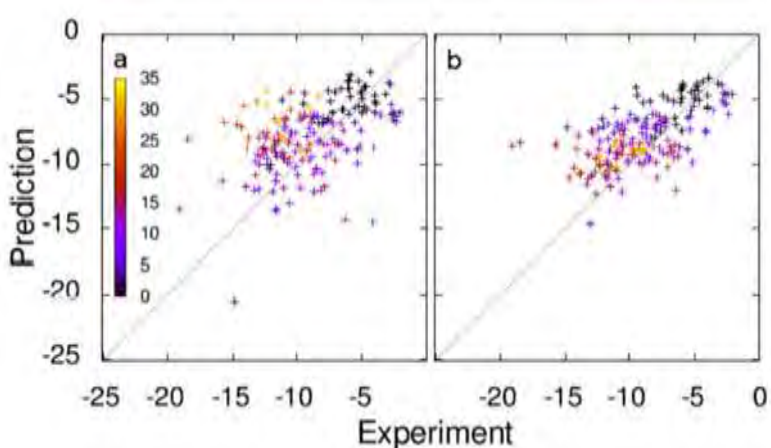
1.2.7 โปรแกรม AutoDock Vina [7]

ในปี ค.ศ. 2010 Trott และคณะ [7] ทำการปรับปรุงความเร็วและความแม่นยำของโปรแกรมในการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล โดยเรียกโปรแกรมใหม่นี้ว่า AutoDock Vina เป็นโปรแกรมที่ Dr. Oleg Trott ออกแบบและพัฒนาจากโปรแกรม AutoDock 4 มีการปรับปรุงความแม่นยำของวิธีการทำนายการเข้าจับกันระหว่างโครงสร้างของตัวรับและตัวยับยั้ง ซึ่ง scoring function สามารถประมาณค่าได้อย่างมีประสิทธิภาพ งานวิจัยนี้ได้ทดสอบความสามารถของ scoring function โดยใช้ข้อมูลจาก PDB data set ซึ่งมีสารประกอบเชิงซ้อนของตัวรับและตัวยับยั้งทั้งหมด 190 คู่ เทียบกับ score function ของโปรแกรม AutoDock 4 พบว่า โปรแกรม AutoDock Vina มีความแม่นยำในการหาค่าพลังงานการเข้าจับเมื่อเทียบกับค่าจากการทดลองและเร็วกว่าโปรแกรม AutoDock 4



รูปที่ 2 ค่า RMSD ที่มีค่าน้อยกว่า 2 Å ของสารประกอบเชิงซ้อนทั้งหมด 190 โครงสร้างโดยใช้

โปรแกรม AutoDock 4 เทียบกับโปรแกรม AutoDock Vina [7]



รูปที่ 3 ค่าพลังงานการเข้าจับจากการทำนายด้วยโปรแกรม AutoDock 4 (a)

และ AutoDock Vina (b) เมื่อเทียบกับค่าจากการทดลอง [7]

โปรแกรม AutoDock Vina เป็นโปรแกรมที่คำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลโดยใช้ genetic algorithm [25] จะทำการสุ่มบริเวณช่องว่างภายในตัวรับ รวมถึงบริเวณที่ตัวรับยังเข้าจับกับตัวรับอยู่ตลอดเวลา เพื่อหาตำแหน่งและทิศทางที่เหมาะสมของตัวรับยังในการเข้าจับกับตัวรับ ซึ่งการเข้าจับนี้มีความจำเพาะสูง แต่การสุ่มนี้ บางครั้งอาจจะไม่ใช่ตำแหน่งที่เข้าจับจริงตามผลทางโครงสร้างเอกซเรย์ โปรแกรมจะทำการหาโครงสร้างที่เสถียร (Optimization) และคำนวณพลังงานเพื่อให้ได้โครงสร้างที่มีค่าพลังงานต่ำที่สุด โดยใช้วิธีทางกลศาสตร์ควอนตัม ซึ่งเป็นวิธีที่มีความถูกต้องและแม่นยำสูง แต่ใช้เวลาในการคำนวณมากจึงเหมาะกับระบบขนาดเล็ก โปรแกรมนี้ใช้ scoring functions [13] ที่มีหน้าที่และพารามิเตอร์ที่หลากหลาย ซึ่งดูจากความเหมาะสมในการเข้าจับกันระหว่างตัวรับและตัวรับยังใช้สามารถคำนวณค่าพลังงานการเข้าจับ (Binding energy) ได้จากระยะทางที่ขึ้นกับแรงกระทำระหว่างคู่อะตอมได้ตั้งสมการต่อไปนี้

$$E = \sum e_{\text{pair}}(d)$$

โดยที่ d คือ ระยะทางระหว่างพื้นผิวของสองอะตอม

$$d = r - R_i - R_j$$

โดยที่ r คือ ระยะทางระหว่างสองอะตอม

R_i และ R_j คือ รัศมีของอะตอมทั้งสอง

$$E_{\text{pair}}(d) = \begin{cases} W_1 * \text{Gauss}_1(d) + \\ W_2 * \text{Gauss}_2(d) + \\ W_3 * \text{Repulsion}(d) + \\ W_4 * \text{Hydrophobic}(d) + \\ W_5 * \text{HBond}(d) \end{cases}$$

โดยทั่วไป ทุก ๆ แรงกระทำของคู่อะตอม จะมี 3 พจน์แรกเป็นองค์ประกอบ แต่บางชนิดอะตอม อาจมีผลของแรง Hydrophobic และผลของพันธะไฮโดรเจนด้วย เห็นได้ว่าเป็นโปรแกรมที่ได้รับการปรับปรุงและพัฒนาอย่างต่อเนื่อง ทำให้มีความแม่นยำในการทำนายการเข้าจับระหว่างตัวรับและตัวยับยั้ง ส่งผลให้การคำนวณมีความถูกต้องและสอดคล้องกับการทดลองในห้องปฏิบัติการ ข้อดีของโปรแกรมนี้นี้ คือ มีความแม่นยำ รวดเร็ว เป็นที่นิยม และที่สำคัญใช้งานง่ายจึงเหมาะกับงานวิจัยในครั้งนี้

1.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในปี ค.ศ. 2005 Ercanti และคณะ [26] ศึกษาการประเมินผลของวิธีการทางเคมีคอมพิวเตอร์ โดยใช้ประจุกอะตอมที่คำนวณแตกต่างกันทั้งหมด 14 ชนิด ได้แก่ MNDO, AM1, PM3, Hartree-Fock, DFT, post-Hartree-Fock, LMP2, MMFF94s, MMFF94, AMBER, OPLS-AA, OPLS/A, Sybyl และ Tripos หลังจากคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลพบว่า MMFF94 force field เป็นทางเลือกในการวิเคราะห์ที่ดีที่สุดเนื่องจากมีความแม่นยำสูงสุดเพราะว่าจากผลจากการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลมีตำแหน่งใกล้เคียงกับผลทางโครงสร้างเอกซเรย์มากที่สุดและประจุกอะตอมชนิด PM 3 มีความแม่นยำน้อยที่สุดเมื่อนำไปเทียบกับผลทางโครงสร้างเอกซเรย์ งานวิจัยนี้บ่งชี้ว่า การคำนวณทางวิธีกลศาสตร์ควอนตัมไม่จำเป็นต้องแม่นยำกว่าการคำนวณทางวิธีกลศาสตร์เชิงโมเลกุล

ในปีเดียวกัน Benjamin และคณะ [27] ศึกษาการทำนายโครงสร้างและพลังงานของสารประกอบเชิงซ้อนของยูเรีย โดยเปรียบเทียบการทำงานของประจุกอะตอมที่คำนวณด้วย MMFF94 และ B3LYP/DZVP2 พบว่าสารประกอบเชิงซ้อนของยูเรียที่ประจุกอะตอมที่คำนวณด้วย MMFF94 ให้ค่าพลังงานเท่ากับ 0.33 kcal/mol ส่วนประจุกอะตอมที่คำนวณด้วย B3LYP/DZVP2 ให้ค่าพลังงานเท่ากับ 0.66 kcal/mol เห็นได้ว่าประจุกอะตอมที่คำนวณ

ด้วย MMFF94 ให้ค่าพลังงานที่ต่ำกว่า B3LYP/DZVP2 หากคำนวณได้มากกว่าหนึ่งโครงสร้าง ประจวบที่คำนวณด้วย MMFF94 จะเลือกหรือระบุโครงสร้างที่มีความเสถียรมากที่สุดมาแสดง สรุปได้ว่า ประจวบ MMFF94 มีความเสถียรและแม่นยำสูง

ในปี ค.ศ. 2012 Jintong และคณะ [3] ทำการทดสอบความแม่นยำของ AutoDock 4.2 โดยใช้ประจวบที่แตกต่างกัน 9 ประจวบ พบว่า โปรแกรม AutoDock 4.2 เป็นโปรแกรมการ docking ที่ใช้กันอย่างกว้างขวางและมีความแม่นยำสูง โดยสามารถคำนวณประจวบที่แม่นยำและค่าพลังงานการเข้าจับระหว่างตัวรับและตัวยับยั้ง งานวิจัยนี้บ่งชี้ว่าประจวบ Gasteiger-Huckel (GH) สามารถคาดการณ์การเข้าจับได้แม่นยำที่สุดและเหมาะสมสำหรับตัวยับยั้งทุกขนาด ผลการทดสอบความแม่นยำของประจวบ แสดงดังรูปที่ 4

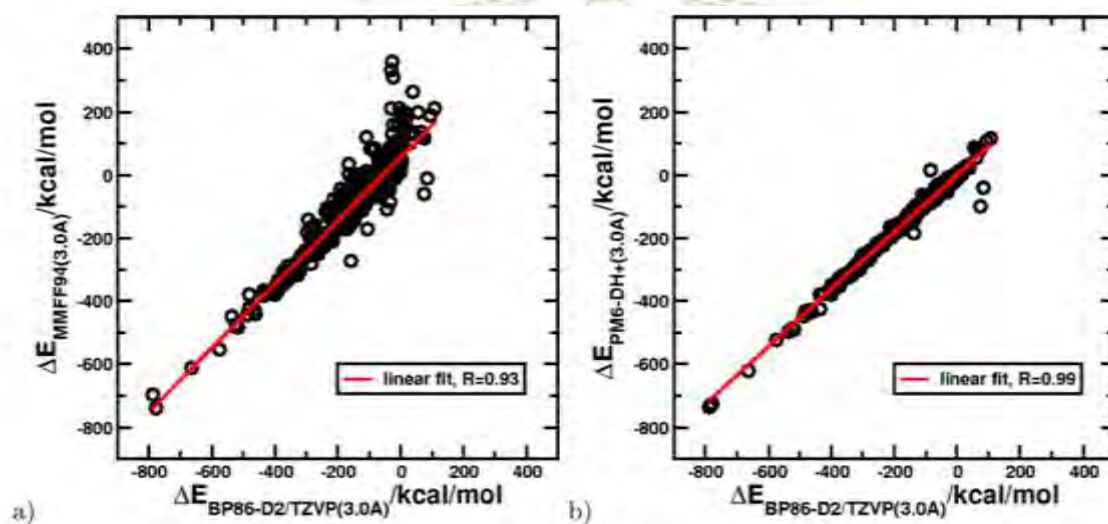
charge	best pose		top score	
	average RMSD (Å)	success rate (%)	average RMSD (Å)	success rate (%)
AM1-BCC	1.014	90.38	1.672	76.92
Del-Re	1.082	92.31	1.759	78.85
formal	1.118	94.23	1.770	75.00
GH	1.039	96.15	1.746	82.69
GM	1.126	92.31	1.677	76.92
Hückel	1.251	86.54	1.748	75.00
MMFF	1.203	88.46	1.837	69.23
Pullman	1.057	94.23	1.762	80.77
Hartree-Fock	1.323	78.85	1.795	67.31

รูปที่ 4 ตารางค่า RMSD เฉลี่ย และอัตราประสบความสำเร็จของประจวบที่แตกต่างกัน [3]

ในปี ค.ศ. 2013 Hostas และคณะ [5] ศึกษาอันตรกิริยาแบบ non covalent โดยใช้ประจวบ PM6 และ PM 7 พบว่าประจวบแบบเซมิเอ็มพีริคัล (semiempirical methods) เช่นประจวบ PM6, RM1 มีข้อจำกัดหรือมีปัญหาในทางปฏิบัติจริง จึงพัฒนามาเป็นประจวบ PM6-D3H4X [28] ซึ่งมีความพิเศษกว่าประจวบ PM6 เพราะระบบค่อนข้างใหญ่ ทำให้ประจวบ PM6-D3H4X มีความครอบคลุมและหลากหลายของธาตุในตารางธาตุมากขึ้น อีกทั้งมีการพัฒนา scoring function ขึ้นมาใหม่ ประจวบชนิดนี้ใช้อย่างกว้างขวางในกระบวนการออกแบบตัวยา หลังจากนั้นไม่นานมีการพัฒนาประจวบตระกูล PM_x ขึ้นมาใหม่และปล่อยออกมาให้ใช้ คือ ประจวบ PM7 method ซึ่งประจวบชนิดนี้ได้ปรับปรุงมาจากประจวบ PM6 สมบัติที่ถูกปรับปรุง เช่น Heat of formation, สัมพรรคภาพอิเล็กตรอน (electron affinity, EA) และ PM7 เป็นพารามิเตอร์ที่บอกอันตรกิริยาแผ่กระจาย (dispersion interaction) และพันธะไฮโดรเจน (Hydrogen bond) และมีอีกหนึ่งงานวิจัยของ Diogo และคณะ [4] กล่าวว่า ประจวบ PM7 เป็นประจวบทางเซมิเอ็มพีริคัลตัวแรกๆ ที่ทำการทดสอบกับแบบจำลองโครงสร้างผลึกแล้วประสบความสำเร็จ ที่สำคัญ ประจวบ PM7 เหมาะที่จะใช้อธิบายอันตรกิริยา non

covalent ซึ่งตรงกับจุดมุ่งหมายของการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล งานวิจัยนี้สรุปว่าประจู่อะตอม PM7 เป็นประจู่อะตอมที่ดีที่สุดในการรวมวิธีการเคมีเอ็มพีริคัล (semiempirical methods)

ในปีเดียวกัน Yilmazer และคณะ [29] เปรียบเทียบการคำนวณทางวิทยาศาสตร์เชิงโมเลกุล (Molecular Mechanics) การคำนวณทางวิทยาศาสตร์ควอนตัมแบบเคมีเอ็มพีริคัล (Semi-Empirical Quantum Mechanics) และฟังก์ชันของความหนาแน่น (Density Functional Theory) พบว่า ประจู่อะตอมที่คำนวณด้วยวิธีการศาสตร์ควอนตัมแบบเคมีเอ็มพีริคัล เช่น AM1, PM6, PM6-D, PM6-DH2, PM6-DH2X และ PM6-DH+ มีประสิทธิภาพที่ดีเช่นเดียวกับฟังก์ชันของความหนาแน่น แต่มีประสิทธิภาพแตกต่างกับการคำนวณด้วยวิธีการศาสตร์เชิงโมเลกุล เช่น MMFF94 อย่างชัดเจน โดยดูจากค่า linear fit ของประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย MMFF94 เทียบกับ BP86-D2/TZVP มีค่าต่ำกว่า linear fit ของประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย PM6-DH+ เทียบกับ BP86-D2/TZVP แสดงในรูปที่ 5



รูปที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ของสองวิธีคำนวณ โดยที่ (a) คือ ประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย MMFF94 และ (b) ประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย PM6-DH+ ซึ่งนำมาเปรียบเทียบกับการคำนวณด้วย BP86-D2/TZVP [28]

ในปี ค.ศ. 2015 Standard และคณะ [14] เปรียบเทียบพลังงานของอีเทน โดยใช้ประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย MMFF94 และ AMBER ผลของการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลด้วยประจู่อะตอมที่ต่างกัน ย่อมให้พลังงานต่างกัน งานวิจัยนี้เปรียบเทียบพลังงานในคอนฟอร์เมอร์ Staggered และ Eclipsed ของ Ethane หลังคำนวณด้วยวิธี Single point energy พบว่าประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย MMFF94 ให้ค่าพลังงานที่ต่ำกว่าประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย AMBER

Force Field	Bonds	Angles	Torsions	Non-bonded	Other	Total
Staggered						
Ethane						
MMFF94	0.007	0.016	-4.959	0.203	-0.002	-1.734
Amber	0.002	0.004	0.000	0.164	0.0000	0.170
Eclipsed						
Ethane						
MMFF94	0.007	0.016	-2.133	0.603	-0.002	-1.509
Amber	0.002	0.004	2.600	0.399	0.000	3.005

รูปที่ 6 แสดงการคำนวณพลังงานของอีเทนในคอนฟอร์เมอร์ Staggered และ Eclipsed โดยใช้ประจุมอดที่คำนวณด้วย MMFF94 และ AMBER [14]

จากงานวิจัยที่ผ่านมา เห็นได้ว่า มีการพัฒนาประจุมอดชนิดต่าง ๆ อย่างต่อเนื่อง เพื่อนำมาตัดสินหาโครงสร้างการเข้าจับที่เหมาะสมที่สุด ดังนั้นคุณภาพของประจุมอดจึงส่งผลกระทบต่อความถูกต้องแม่นยำและพลังงานในการเข้าจับอย่างมาก รวมถึงการพัฒนาโปรแกรมการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลให้มีความถูกต้องและรวดเร็วมากขึ้น ดังนั้นงานวิจัยนี้ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาความแม่นยำของการใช้ประจุมอดชนิด PM7 ที่มีต่อโครงสร้างการเข้าจับและเปรียบเทียบการใช้ประจุมอดชนิดต่าง ๆ ได้แก่ Gasteiger-Marsili, QTPIE, MMFF94 และ QEQ มาใช้ในการเตรียมประจุมอด โดยใช้โปรแกรม AutoDock Vina เป็นโปรแกรมในการคำนวณการเข้าจับระหว่างตัวรับและตัวยับยั้ง

1.4 วัตถุประสงค์

ศึกษาผลของการใช้ประจุมอดที่แตกต่างกันต่อความแม่นยำการเข้าจับของโปรแกรม AutoDock Vina

1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทราบประจุมอดที่มีความแม่นยำที่สุดในการคำนวณการเข้าจับระหว่างตัวรับและตัวยับยั้งโดยใช้โปรแกรม AutoDock Vina เพื่อนำไปพัฒนาต่อให้ได้ประจุมอดที่มีความแม่นยำและรวดเร็วยิ่งขึ้น

บทที่ 2

การทดลอง

2.1 อุปกรณ์และเครื่องมือที่เกี่ยวข้อง

2.1.1 ระบบฐานข้อมูล

โครงสร้างคู่ตัวรับและตัวยับยั้งทั้งหมด 167 โครงสร้าง นำมาจากฐานข้อมูล ชื่อ PDBbind

2.1.2 โปรแกรมที่เกี่ยวข้อง

2.1.2.1 VEGA ZZ เป็นโปรแกรมทาง molecular modeling ที่ใช้ในการเตรียมไฟล์รูปแบบต่าง ๆ เช่น เตรียมโครงสร้างของตัวรับ (receptor) ก่อนที่จะนำไปคำนวณประจวบด้วย MOPAC 2016 อีกทั้งยังสามารถเติมอะตอมไฮโดรเจนเข้าไปในโครงสร้างได้

2.1.2.2 AutoDockTools-1.5.6 (ADT) เป็นส่วนหนึ่งของชุดโปรแกรม MGL Tools ซึ่งโปรแกรมนี้ใช้สำหรับเตรียมโครงสร้างตัวรับและตัวยับยั้ง

2.1.2.3 Open Babel GUI เป็นโปรแกรมสำหรับแปลงไฟล์ โดยนำไฟล์ก่อนแปลงใส่ที่ input format หลังจากนั้นจะได้ไฟล์หลังแปลงแล้วที่ output format

2.1.2.4 MOPAC 2016 เป็นโปรแกรมที่ใช้คำนวณโครงสร้างตัวรับและตัวยับยั้ง

2.1.2.5 AutoDock Vina เป็นโปรแกรมที่ใช้คำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล



2.1.3 PDB code ของตัวรับและตัวยับยั้งทั้งหมด 167 โครงสร้าง

ตารางที่ 1 PDB code ของโครงสร้างตัวรับและตัวยับยั้งทั้งหมด 167 โครงสร้าง

PDB code	PDB code	PDB code	PDB code	PDB code	PDB code	PDB code
1bcu	1r5y	2p4y	2xhm	3d4z	3k5v	3s8o
1e66	1u33	2pcp	2xnb	3dd0	3kgp	3su2
1f8b	1uto	2pq9	2xy9	3dxg	3kv2	3su3
1f8c	1vso	2qbp	2xys	3e93	3kwa	3su5
1f8d	1w3k	2qbr	2y5h	3ehy	3l3n	3u9q
1gpk	1w3l	2qft	2yge	3ejr	3l4u	3udh
1h23	1w4o	2qmj	2yki	3f3a	3l4w	3ueu
1hfs	1xd0	2r23	2zcg	3f3c	3lka	3uex
1hnn	1yc1	2v00	2zcr	3f3e	3mfv	3uo4
1igj	1z95	2vl4	2zjw	3f17	3mss	3uri
1jyq	1zea	2vo5	2zxd	3f80	3muz	3vd4
1kel	2brb	2vot	10gs	3fcq	3myg	3vh9
1lbk	2cbj	2vvn	3acw	3fk1	3n7a	3zso
1lol	2cet	2vw5	3ao4	3fv1	3n86	3zsx
1loq	2d3u	2w66	3b3s	3g0w	3nox	4de1
1lor	2g70	2wbg	3b3w	3g2z	3nq3	4de2
1mq6	2gss	2wca	3b68	3gbb	3nw9	4des
1n1m	2hb1	2weg	3bfu	3gcs	3oe5	4dew
1n2v	2iwx	2x00	3bkk	3gnw	3ov1	4djr
1nvq	2j78	2x0y	3bpc	3huc	3owj	4g8m
1os0	2jdm	2x8z	3cft	3i3b	3ozt	4gid
1p1q	2jdu	2xb8	3cj2	3imc	3pe2	4gqq
1ps3	2jdy	2xbv	3coy	3ivg	3pww	4tmn
1qi0	2obf	2xdl	3cyx	3jvs	3pxf	

2.2 ขั้นตอนและวิธีการทดลอง

การเตรียมโครงสร้างของตัวรับและตัวยับยั้งแบ่งเป็น 3 วิธีตามชนิดประจุอะตอม

2.2.1 ประจุอะตอมที่คำนวณด้วย PM7

2.2.1.1 การเตรียมโครงสร้างของตัวรับที่คำนวณประจุอะตอมด้วย MOPAC 2016

- เปิดไฟล์โครงสร้างของตัวรับที่มาจากฐานข้อมูล PDBbind ด้วยโปรแกรม VEGA ZZ
- จากนั้นทำการเติมอะตอม Hydrogen เข้าไปในโครงสร้างตัวรับ แล้วบันทึกเป็น .mop
- ใช้โปรแกรม Notepad เปิดไฟล์โครงสร้างตัวรับที่เตรียมไว้ (นามสกุล .mop) แล้วแก้บรรทัดแรกของไฟล์ให้เป็น 1SCF PM7 PRTCHAR MOZYME แล้วบันทึกไฟล์ชื่อเดิม
- Double click ที่ไฟล์ จะเกิดการคำนวณประจุด้วยโปรแกรม MOPAC 2016
- นำไฟล์ที่คำนวณเสร็จสิ้น ไปเปิดด้วยโปรแกรม VEGA ZZ แล้วบันทึกเป็น .mol2
- เปิดไฟล์ตัวรับนามสกุล .mol2 ที่คำนวณเสร็จสิ้นด้วยโปรแกรม ADT แล้วไปกำหนดชนิดอะตอมให้ตรงตามที่โปรแกรม AutoDock Vina รู้จัก นั่นคือ Assign AD4 type
- บันทึกไฟล์ตัวรับในนามสกุล .pdbqt

2.2.1.2 การเตรียมโครงสร้างของตัวยับยั้งที่จะคำนวณประจุอะตอมด้วย MOPAC 2016

- เปิดไฟล์โครงสร้างตัวยับยั้งด้วยโปรแกรม OpenBabel
- แปลงไฟล์ตัวยับยั้งจากนามสกุล .mol2 ให้เป็น .mop และทำเครื่องหมายหน้าช่อง Center Coordinates
- ใช้โปรแกรม Notepad เปิดไฟล์โครงสร้างตัวยับยั้งที่เตรียมไว้ (นามสกุล .mop) แล้วแก้บรรทัดแรกของไฟล์ให้เป็น 1SCF PM7 PRTCHAR แล้วบันทึกไฟล์
- Double click ที่ไฟล์ จะเกิดการคำนวณประจุด้วยโปรแกรม MOPAC 2016
- นำไฟล์ที่คำนวณเสร็จสิ้น ไปเปิดด้วยโปรแกรม VEGA ZZ แล้วบันทึกเป็น .mol2
- เปิดไฟล์ตัวยับยั้งนามสกุล .mol2 ที่คำนวณเสร็จสิ้นด้วยโปรแกรม ADT
- จากนั้นเลือก Detect Root และ Choose Torsions เพื่อหาตำแหน่งที่จะเป็นศูนย์กลางในการหมุนส่วนต่างๆของโมเลกุลและให้โปรแกรมแสดงพันธะที่หมุนในระหว่างการคำนวณ
- บันทึกไฟล์ตัวยับยั้งในนามสกุล .pdbqt

2.2.2 ประจําอะตอมที่คํานวณด้วย Gasteiger

2.2.2.1 การเตรียมโครงสร้างของตัวรับที่จะคํานวณประจําอะตอมด้วย ADT

- เปิดไฟล์โครงสร้างตัวรับที่มาจากฐานข้อมูล pdbind-core-set ด้วยโปรแกรม ADT
- ทำการเติมอะตอม Hydrogen เข้าไปในโครงสร้างตัวรับ
- กำหนดชนิดอะตอมให้ตรงตามที่โปรแกรม AutoDock Vina รู้จัก คือ Assign AD4 type
- โปรแกรมนี้จะทำการเติมประจําอะตอมชนิด Gasteiger เข้าไปในโครงสร้างของตัวรับ
- บันทึกไฟล์ตัวรับในนามสกุล .pdbqt

2.2.2.2 การเตรียมโครงสร้างของตัวรับยังที่จะคํานวณประจําอะตอมด้วย ADT

- เปิดไฟล์โครงสร้างตัวรับยังด้วยโปรแกรม OpenBabel
- แปลงไฟล์ตัวรับยังจากนามสกุล .mol2 ให้เป็น .mol2 โดยเพิ่มเครื่องหมายหน้าช่อง Center Coordinates
- เปิดไฟล์ตัวรับยังนามสกุล .mol2 ที่คํานวณเสร็จสิ้นด้วยโปรแกรม ADT
- โปรแกรมจะทำการคํานวณประจําอะตอม Gasteiger
- จากนั้นเลือก Detect Root และ Choose Torsions เพื่อหาตำแหน่งที่จะเป็นศูนย์กลางในการหมุนส่วนต่างๆของโมเลกุลและให้โปรแกรมแสดงพันธะที่หมุนในระหว่างการคํานวณ
- บันทึกไฟล์ตัวรับยังในนามสกุล .pdbqt

2.2.3 ประจําอะตอมที่คํานวณด้วย MMFF94, QEq และ QTPIE

2.2.3.1 การเตรียมโครงสร้างของตัวรับที่จะคํานวณประจําอะตอมด้วย OpenBabel

- เปิด command prompt ของระบบปฏิบัติการ โดยกดปุ่ม start แล้วพิมพ์ cmd ในช่องค้นหา
 - หลังจากเข้าสู่ command prompt แล้วพิมพ์คำสั่ง obabel -ipdb 1a30_protein.pdb -partialcharge XXX -omol2 -O1a30_protein.mol2 โดยที่ไฟล์โครงสร้างตัวรับนามสกุล .pdb และไฟล์ผลลัพธ์จะได้นามสกุล .mol2
 - ถ้าคํานวณเสร็จเรียบร้อย ให้พิมพ์คำสั่ง exit เพื่อออกจาก command prompt
- หมายเหตุ XXX คือ ประจําอะตอมที่คํานวณด้วย 3 วิธี ได้แก่ MMFF94, Qeq และ QTPIE

2.2.3.2 การเตรียมโครงสร้างของตัวยับยั้งที่จะคำนวณประจุมด้วย OpenBabel

- เปิด command prompt ของระบบปฏิบัติการ โดยกดปุ่ม start แล้วพิมพ์ cmd ในช่องค้นหา
- หลังจากเข้าสู่ command prompt แล้วพิมพ์คำสั่ง Obabel -imol2 1a30_ligand.mol2 -partialcharge XXX -omol2 -O1a30_ligandnew.mol2 โดยที่ไฟล์โครงสร้างตัวรับนามสกุล .mol2 และไฟล์ผลลัพธ์จะได้นามสกุล .mol2
- ถ้าคำนวณเสร็จเรียบร้อย ให้พิมพ์คำสั่ง exit เพื่อออกจาก command prompt

หมายเหตุ XXX คือ ประจุมที่คำนวณด้วย 3 วิธี ได้แก่ MMFF94, Qeq และ QTPIE

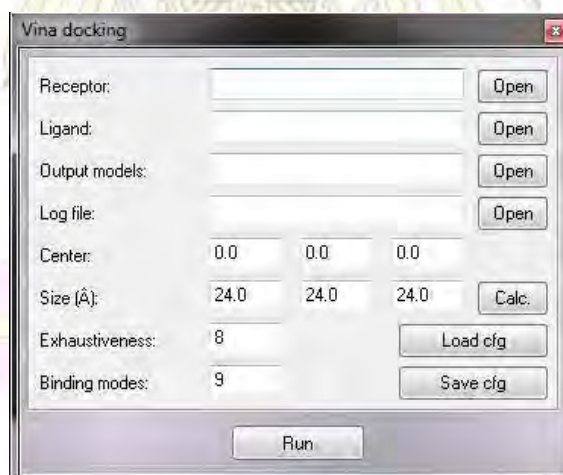
2.3 การคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลระหว่างตัวรับและตัวยับยั้ง

โปรแกรมที่ใช้ในการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลระหว่างตัวรับและตัวยับยั้ง คือ โปรแกรม AutoDock Vina [7] ซึ่งเป็นโปรแกรมที่รวดเร็วและมีความแม่นยำสูง

ขั้นตอนการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล

2.3.1 เปิดไฟล์ตัวยับยั้งนามสกุล .mol2 ที่มาจากฐานข้อมูล

2.3.2 จากนั้นคำนวณโดยใช้ Vina docking จะมีหน้าต่างนี้แสดงขึ้นมา ดังรูปที่ 7



รูปที่ 7 หน้าต่างการคำนวณโดยใช้ Vina docking

2.3.3 เลือกไฟล์ตัวรับและตัวยับยั้งนามสกุล .pdbqt ที่เตรียมโครงสร้างเสร็จแล้วจากโปรแกรม AutoDocktools

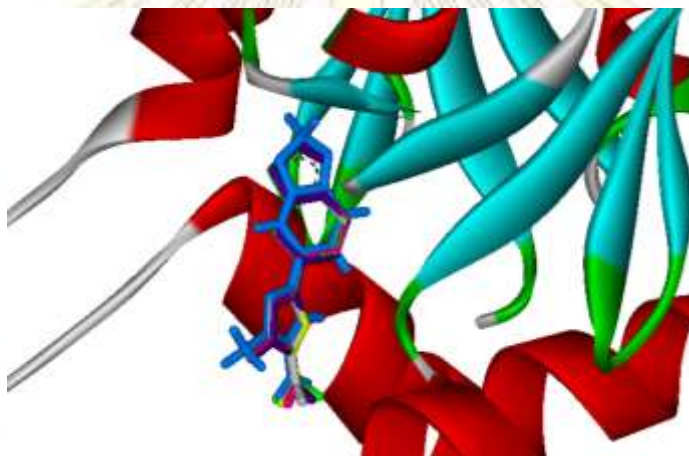
2.3.4 กต Calc. เพื่อคำนวณหาจุดศูนย์กลางของโมเลกุลและขนาดของโมเลกุลตามแนวแกน x, y และ z จากนั้นกำหนดขอบเขตของกล่องให้ครอบคลุมบริเวณเข้าจับ (Binding site) ของโปรตีน เพื่อให้โปรแกรมทำการค้นหาตำแหน่งการเข้าจับของตัวยับยั้ง

2.3.5 กตคำว่า Run เพื่อให้โปรแกรมทำนายการเข้าจับกันระหว่างตัวรับและตัวยับยั้ง โดยที่โปรแกรม VEGA ZZ จะไปเรียกโปรแกรม AutoDock Vina ขึ้นมาคำนวณ

2.3.6 หลังจากคำนวณเสร็จ จะได้รูปแบบการเข้าจับของตัวยับยั้งหลายบริเวณ ให้เลือกโครงสร้างที่มีค่าพลังงานการเข้าจับต่ำที่สุด แล้วบันทึกเป็นนามสกุล .mol2

2.4 การวิเคราะห์ผล

ทำการเปิดสารประกอบเชิงซ้อนที่มาจากฐานข้อมูล จากนั้นเปิดโครงสร้างของตัวยับยั้งทั้ง 5 ประจู่จะต่อมไว้ในตัวรับเดียวกัน ได้แก่ Gasteiger-Marsili, QTPIE, MMFF94, PM7 และ QEQ เพื่อเปรียบเทียบการใช้ประจู่จะต่อมชนิดต่าง ๆ กับผลการคำนวณโครงสร้างจากการทดลอง (X-ray structure) ดังรูปที่ 8



รูปที่ 8 การซ้อนทับของโครงสร้างตัวยับยั้งที่คำนวณด้วยประจู่จะต่อมทั้ง 5 ชนิดเทียบกับผลโครงสร้าง

เอกซเรย์

2.5 การหาค่า RMSD โดยใช้โปรแกรม Command Prompt

พิมพ์คำสั่ง `python rmsdxyz.py 1a30x.xyz 1a307.xyz` โดยไฟล์ `1a30x.xyz` คือโครงสร้างจากการทดลอง และไฟล์ `1a307.xyz` คือไฟล์ที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ประจู่ PM7 การคำนวณค่า RMSD โปรแกรมจะจับคู่อะตอมตามลำดับที่พบในไฟล์หลังคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลมาเทียบกับโครงสร้างเอกซเรย์ ถ้าลำดับอะตอมคนละตัวกันก็จะทำให้ค่า RMSD สูง

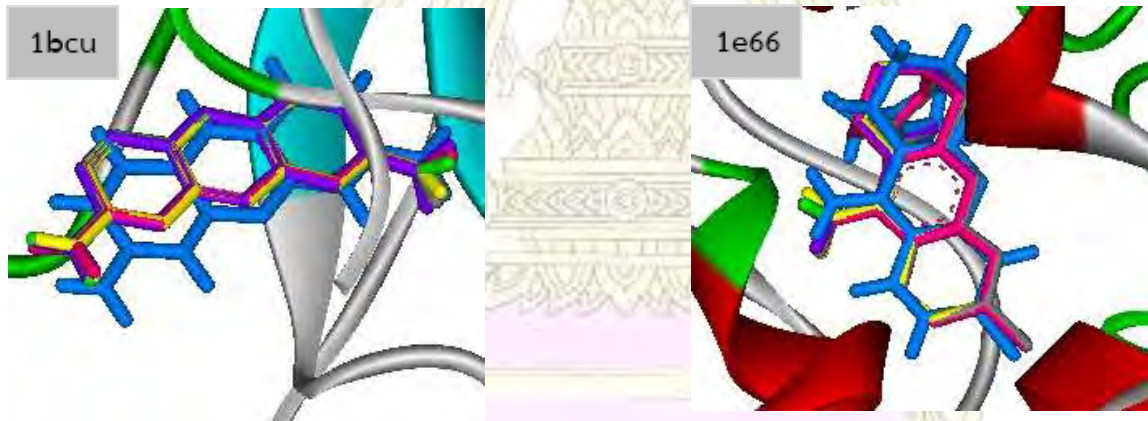
บทที่ 3

ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง

จากการศึกษาผลของการใช้ประจู่อะตอมที่ต่างกันต่อความความแม่นยำการเข้าจับของโปรแกรม AutoDock Vina ซึ่งประกอบไปด้วยประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย PM7, Gasteiger-Marsili, MMFF94, QEq และ QTPIE แต่ละประจู่อะตอมย่อมมีพารามิเตอร์ที่ต่างกัน ทำให้ส่งผลต่อความถูกต้องแม่นยำและพลังงานในการทำนายโครงสร้าง หลังจากคำนวณการเข้าจับโดยใช้โปรแกรม AutoDock Vina ผู้วิจัยจึงเลือกโครงสร้างที่มีค่าพลังงานต่ำที่สุดมาเทียบกับโครงสร้างทางเอกซเรย์ และนำไปหาค่า RMSD เพื่อดูความแม่นยำในการเข้าจับระหว่างตัวรับและตัวยับยั้ง โดยโครงสร้างคูโปรตีนและตัวยับยั้งนำมาจากฐานข้อมูล PDBbind มีทั้งหมด 167 โครงสร้าง ดังที่แสดงในตารางที่ 1

3.1 ผลการใช้ประจู่อะตอมที่แตกต่างเทียบกับโครงสร้างทางเอกซเรย์

นำโครงสร้างที่ได้จากการคำนวณด้วยประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย PM7, Gasteiger-Marsili, MMFF94, QEq และ QTPIE มาเทียบกับโครงสร้างทางเอกซเรย์ ดังรูปที่ 9



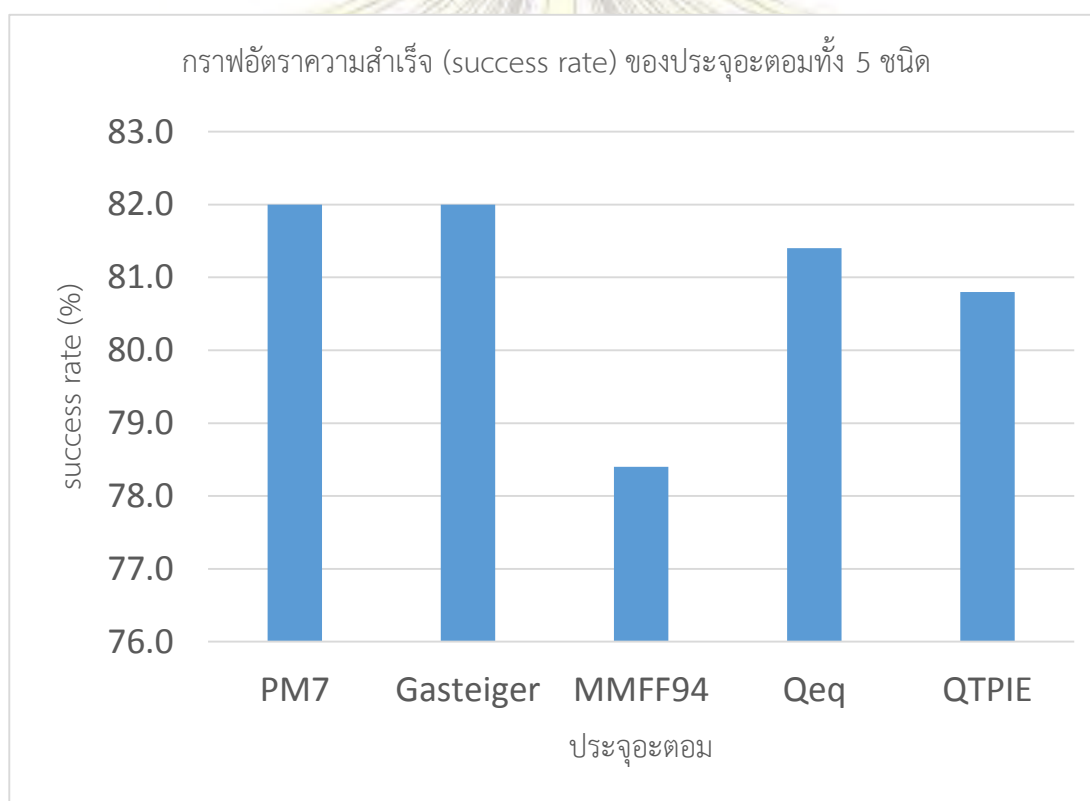
รูปที่ 9 ตัวอย่างโครงสร้างการเข้าจับระหว่างตัวรับและตัวยับยั้งที่คำนวณด้วยประจู่อะตอม PM7 (สีชมพู), Gasteiger-Marsili (สีเขียว), MMFF94 (สีเหลือง), QEq (สีม่วง) และ QTPIE (สีเทา) เทียบกับผลทางโครงสร้างเอกซเรย์ (สีฟ้า)

3.2 การหาค่า RMSD เพื่อดูความแม่นยำในการเข้าจับ

การคำนวณค่า RMSD โปรแกรมจะทำการจับคู่อะตอมตามลำดับที่พบในไฟล์หลังคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลมาเทียบกับโครงสร้างทางเอกซเรย์ถ้าลำดับอะตอมคนละตัวกัน จะทำให้ค่า RMSD สูง ซึ่งค่า RMSD ที่มีค่าน้อยกว่า 2 แสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 จำนวนโครงสร้างที่มีค่า RMSD น้อยกว่า 2 Å และอัตราความสำเร็จ (Success rate) ของประจู่อะตอมทั้ง 5 ชนิด

ประจู่อะตอม	PM7	Gasteiger	MMFF94	QEQ	QTPIE
RMSD < 2 Å	137	137	131	136	135
Success rate (%)	82.0	82.0	78.4	81.4	80.8



รูปที่ 10 แผนภูมิแท่งแสดงอัตราความสำเร็จของประจู่อะตอมทั้ง 5 ชนิด

จากกราฟแสดงอัตราความสำเร็จของประจู่อะตอมทั้ง 5 ชนิด เห็นได้ชัดว่า ประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย PM7 และ Gasteiger-Marsili มีอัตราความสำเร็จเท่ากัน ซึ่งเท่ากับ 82.0 % สามารถเรียงลำดับได้ดังนี้ PM7, Gasteiger-Marsili > QEQ > QTPIE > MMFF94

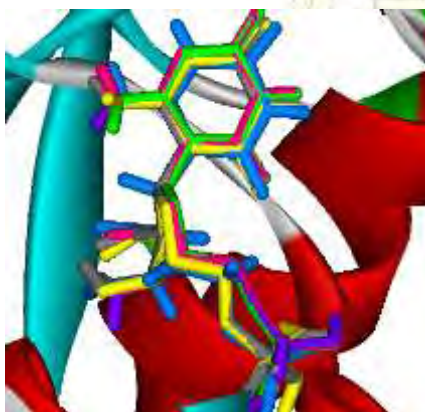
3.3 การวิเคราะห์และอภิปรายผลการทดลอง

ผู้วิจัยตั้งสมมติฐานว่า ประจู่จะตอมที่คำนวณด้วย PM7 ซึ่งจัดอยู่ในการคำนวณแบบเคมีเอ็มพีรีคัลมีความแม่นยำกว่าการคำนวณทางวิธีกลศาสตร์เชิงโมเลกุล เช่น ประจู่จะตอมที่คำนวณด้วย Gasteiger-Marsili, MMFF94, QEq และ QTPIE เนื่องจากมีงานวิจัยก่อนหน้านี้ Bikadi และคณะ [2] ทดสอบความแม่นยำของการใช้ประจู่จะตอมที่คำนวณด้วย PM6 โดยใช้โปรแกรมอโต้ด็อก แล้วนำผลการคำนวณมาเปรียบเทียบกับประจู่จะตอมที่คำนวณด้วย Gasteiger-Marsili พบว่า การใช้ประจู่จะตอมที่คำนวณด้วย PM6 มีความแม่นยำกว่าการคำนวณด้วยประจู่จะตอม Gasteiger-Marsili หลังจากนั้นผู้พัฒนาการคำนวณด้วยประจู่จะตอม PM7 ขึ้น ซึ่งประจู่จะตอมชนิดนี้ได้รับการปรับปรุงมาจากประจู่จะตอม PM6 จึงคาดว่าประจู่จะตอมที่คำนวณด้วย PM7 น่าจะมีความแม่นยำในการเข้าจับสูงที่สุด

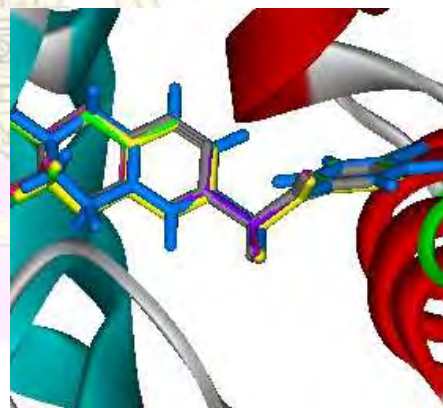
หลังจากคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลของโปรตีนและตัวรับทั้ง 167 โครงสร้าง และนำไปหาค่า RMSD ซึ่งเวลาคำนวณค่า RMSD โปรแกรมจะจับคู่จะตอมตามลำดับที่พบในไฟล์หลังคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลมาเทียบกับโครงสร้างเอกซเรย์ ถ้าลำดับจะตอมคนละตัวกัน ก็จะทำให้ค่า RMSD สูง พบว่า สามารถแบ่งกลุ่มโครงสร้างออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

1. กลุ่มที่มีค่า RMSD < 1 Å

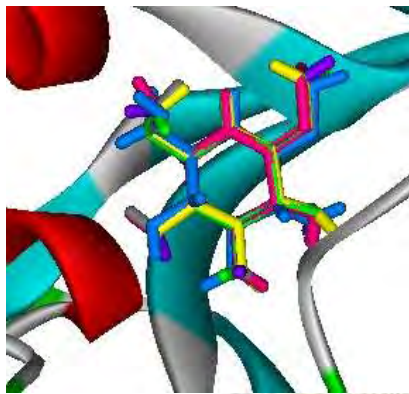
กลุ่มนี้ ส่วนใหญ่มีโครงสร้างของตัวรับยังขนาดเล็ก มีวงอะโรมาติกประมาณ 1-2 วงต่อหนึ่งโครงสร้าง และมีจำนวนพันธะเดี่ยวค่อนข้างน้อย ซึ่งวงอะโรมาติกมักจะซ้อนทับกันสนิท ทำให้ค่า RMSD ต่ำ หรืออาจกล่าวได้ว่า ยังมีโครงสร้างของตัวรับยังขนาดเล็ก ยังมีความแม่นยำสูง ตัวอย่างโครงสร้างของตัวรับยังที่อยู่ในกลุ่มนี้ได้แก่ 1lor, 2obf, 2j78 และ 3f3c เป็นต้น



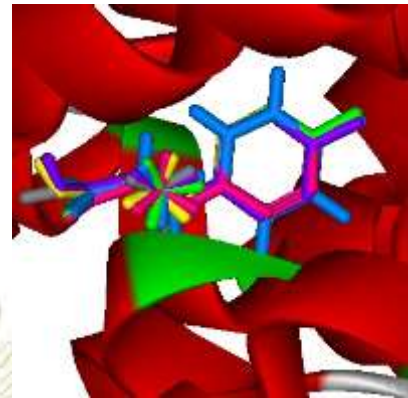
รูปที่ 11 โครงสร้างของตัวรับยัง 1lor
มีค่า RMSD เฉลี่ย เท่ากับ 0.3233



รูปที่ 12 โครงสร้างของตัวรับยัง 2obf
มีค่า RMSD เฉลี่ย เท่ากับ 0.3136



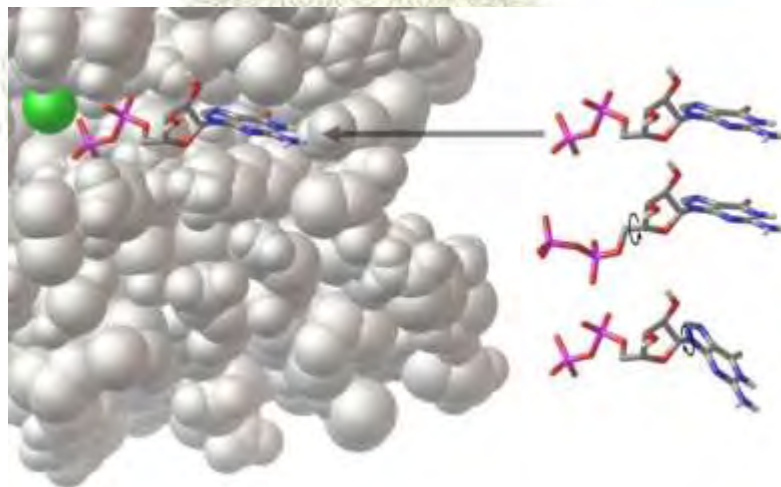
รูปที่ 13 โครงสร้างของตัวยับยั้ง 2j78
มีค่า RMSD เฉลี่ย เท่ากับ 0.0850



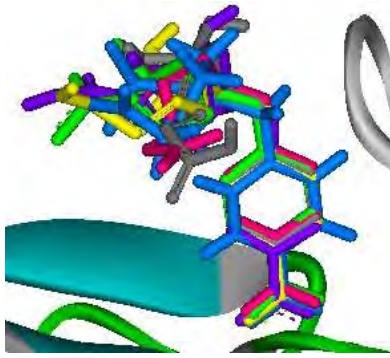
รูปที่ 14 โครงสร้างของตัวยับยั้ง 3f3c
มีค่า RMSD เฉลี่ย เท่ากับ 0.2068

2. กลุ่มที่มีค่า $1 < \text{RMSD} < 2 \text{ \AA}$

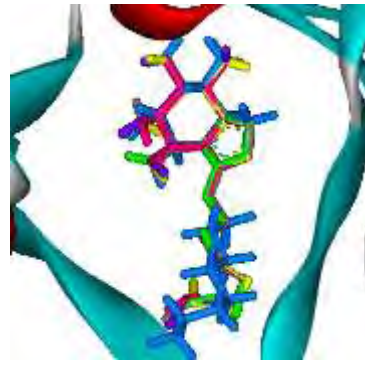
กลุ่มนี้เป็นกลุ่มของโครงสร้างของตัวยับยั้งที่มีวงอะโรมาติกประมาณ 1-3 วงต่อหนึ่งโครงสร้าง และมีจำนวนพันธะเดี่ยวปานกลาง พื้นที่ส่วนใหญ่ของโครงสร้างมักจะซ้อนทับกันโดยเฉพาะบริเวณวงอะโรมาติก แต่พันธะเดี่ยวจะไม่ซ้อนทับกัน เนื่องจากพันธะเดี่ยวสามารถหมุนได้ ยังมีจำนวนพันธะเดี่ยวมาก โอกาสที่โครงสร้างจะบิดหมุน ย่อมมีมากขึ้น ดังเช่นรูปที่ 15 แม้แต่พันธะเดี่ยวที่เชื่อมระหว่างวงอะโรมาติกยังสามารถบิดได้ ในกลุ่มนี้จะรวมไปถึงโครงสร้างที่มีแต่พันธะเดี่ยวเท่านั้น เมื่อพันธะเกิดการหมุน ทำให้ทิศทางการเข้าจับเปลี่ยนแปลงไป ส่งผลให้ค่า RMSD สูงขึ้น แต่ยังคงอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ เช่น 1kel, 2wbg, 1z95 และ 3ueu



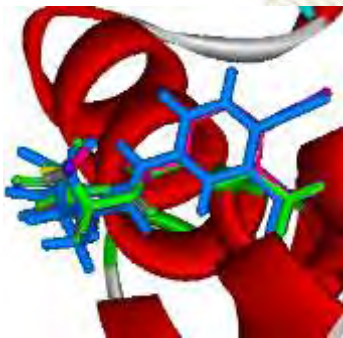
รูปที่ 15 ภาพการบิดหมุนของพันธะเดี่ยวในการเข้าจับเชิงโมเลกุลกับตัวรับ [30]



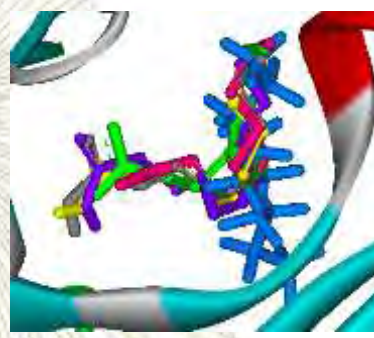
รูปที่ 16 โครงสร้างของตัวยับยั้ง 1kel
มีค่า RMSD เฉลี่ย เท่ากับ 1.8495



รูปที่ 17 โครงสร้างของตัวยับยั้ง 2wbg
มีค่า RMSD เฉลี่ย เท่ากับ 1.4297



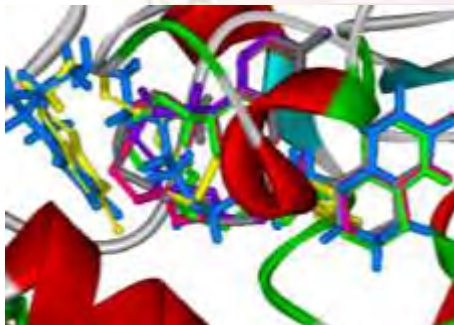
รูปที่ 18 โครงสร้างของตัวยับยั้ง 1z95
มีค่า RMSD เฉลี่ย เท่ากับ 1.0573



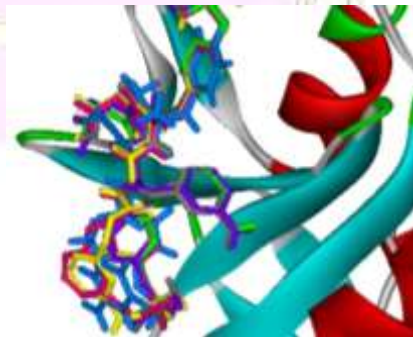
รูปที่ 19 โครงสร้างของตัวยับยั้ง 3ueu
มีค่า RMSD เฉลี่ย เท่ากับ 1.8548

3. กลุ่มที่มีค่า RMSD > 2 Å°

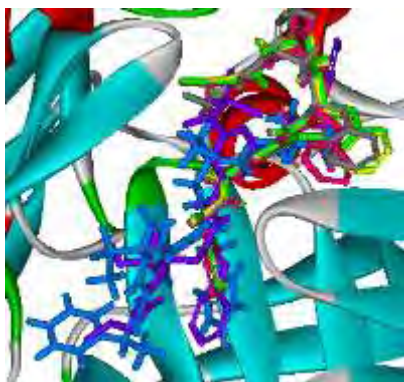
กลุ่มนี้เป็นกลุ่มที่มีโครงสร้างของตัวยับยั้งขนาดใหญ่ มีวงอะโรมาติกหลายวงและมีจำนวนพันธะเดี่ยวจำนวนมาก ทำให้โครงสร้างเกิดการบิดหมุนได้ จึงทำให้ผลการคำนวณมีหลายทิศทาง ส่งผลให้ลำดับอะตอมไม่ตรงกับโครงสร้างทางเอกซเรย์ อาจกล่าวได้ว่า ยังมีจำนวนพันธะเดี่ยวมาก ยิ่งทำให้ไม่แม่นยำยิ่งขึ้น เช่น 1h23, 1jyq, 4gid และ 3nw9



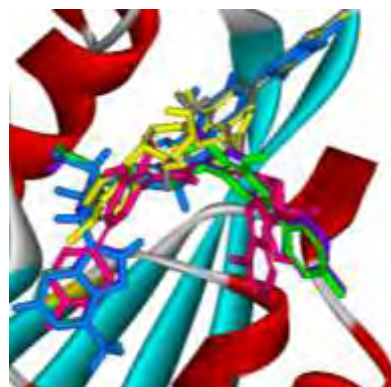
รูปที่ 20 โครงสร้างของตัวยับยั้ง 1h23
มีค่า RMSD เฉลี่ย เท่ากับ 5.2919



รูปที่ 21 โครงสร้างของตัวยับยั้ง 1jyq
มีค่า RMSD เฉลี่ย เท่ากับ 4.3809



รูปที่ 22 โครงสร้างของตัวยับยั้ง 4gid
มีค่า RMSD เฉลี่ย เท่ากับ 4.4998



รูปที่ 23 โครงสร้างของตัวยับยั้ง 3nw9
มีค่า RMSD เฉลี่ย เท่ากับ 2.5326

จากวิเคราะห์ข้อมูลข้างต้นพบว่า ถึงแม้อัตราความสำเร็จของประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย PM7 และ Gasteiger-Marsili จะมีเปอร์เซ็นต์ที่เท่ากัน แต่เมื่อพิจารณาที่ค่า RMSD ของแต่ละประจู่อะตอม ในการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุลครั้งนี้ ประจู่อะตอมตัวใด มีความแม่นยำมากที่สุด พบว่า ประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย Gasteiger-Marsili จะให้ค่า RMSD ต่ำที่สุดในบรรดาประจู่อะตอมทั้งหมดและเหมาะสมสำหรับใช้คำนวณโมเลกุลทุกขนาด ทั้งนี้เกิดจาก Scoring functions ของโปรแกรม AutoDock Vina ถูกออกแบบและปรับเทียบ [30] โดยใช้ประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย Gasteiger-Marsili ทำให้ค่า RMSD ของประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย Gasteiger-Marsili ต่ำที่สุด และโครงสร้างของตัวยับยั้งที่มีขนาดเล็ก จะมีค่า RMSD ที่ต่ำ

บทที่ 4

สรุปผลการทดลอง

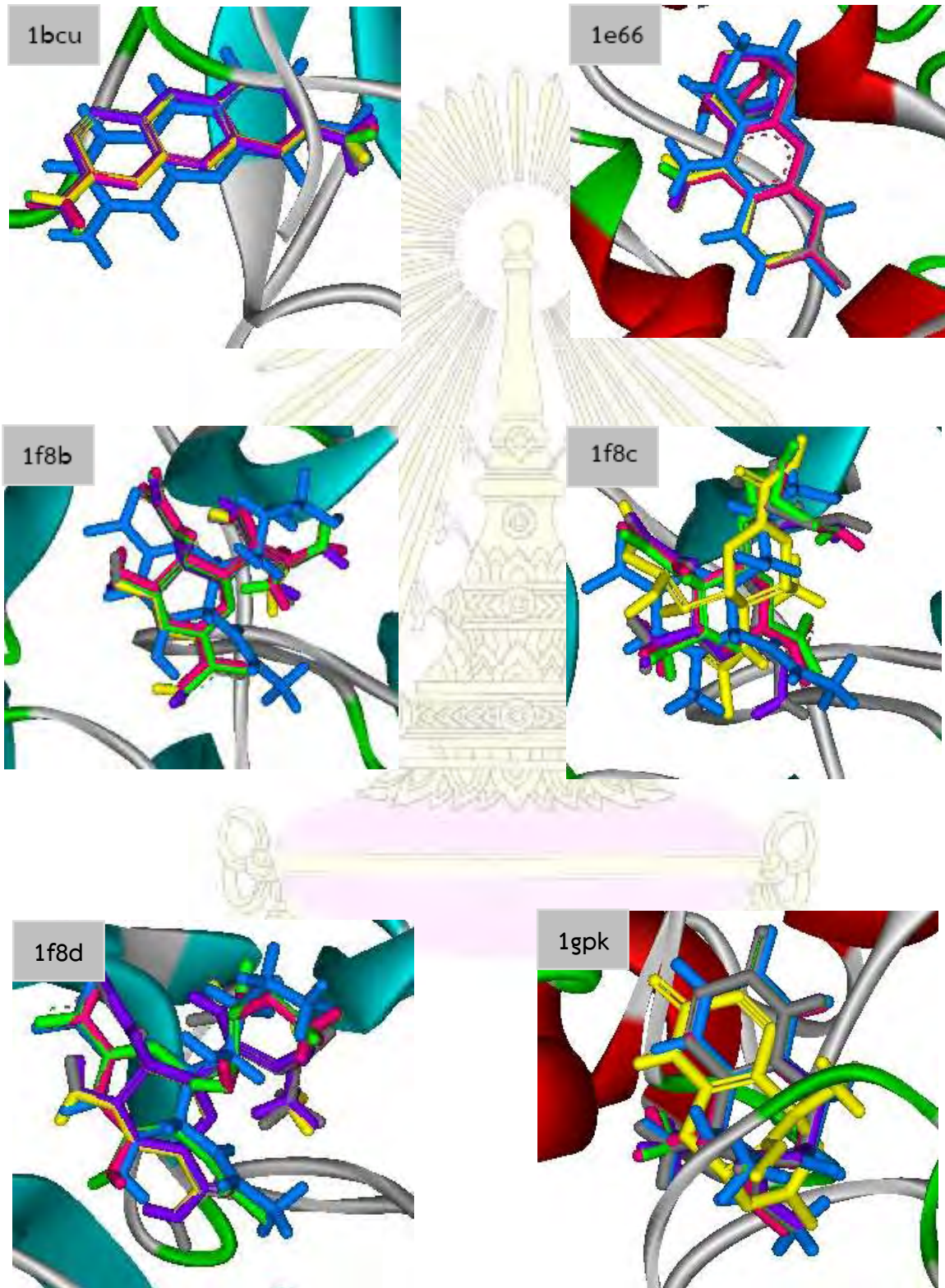
จากการศึกษาผลของการใช้ประจู่อะตอมที่แตกต่างกันต่อความแม่นยำการเข้าจับของโปรแกรม AutoDock Vina โดยใช้โครงสร้างของตัวรับและตัวยับยั้งทั้งหมด 167 โครงสร้างที่นำมาจากฐานข้อมูล PDBbind ในการคำนวณการเข้าจับเชิงโมเลกุล เพื่อทำนายโครงสร้างการเข้าจับที่เหมาะสมที่สุดโดยใช้ประจู่อะตอมที่แตกต่างกัน ประจู่อะตอมที่ใช้ประกอบไปด้วยประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย PM7, Gasteiger-Marsili, MMFF94, QEq และ QTPIE จากนั้นนำไปคำนวณค่า RMSD เปรียบเทียบกับโครงสร้างทางเอกซเรย์ พบว่า อัตราความสำเร็จของประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย PM7 และ Gasteiger-Marsili มีเปอร์เซ็นต์ที่เท่ากัน คือ 82.0 % และสามารถเรียงลำดับอัตราความสำเร็จได้ดังนี้ PM7, Gasteiger-Marsili > QEq > QTPIE > MMFF94 โดยอัตราความสำเร็จคือจำนวนโครงสร้างที่มีค่า RMSD ต่ำกว่า 2 Å เมื่อพิจารณาค่า RMSD ของแต่ละประจู่อะตอม พบว่าประจู่อะตอมที่คำนวณด้วย Gasteiger-Marsili จะให้ค่า RMSD ต่ำที่สุดในบรรดาประจู่อะตอมทั้งหมดและเหมาะสมสำหรับใช้คำนวณโมเลกุลทุกขนาด จากงานวิจัยนี้ จึงสรุปได้ว่า ประจู่อะตอมที่คำนวณแบบเซมิเอ็มพีริคัลมีความแม่นยำเช่นเดียวกับการคำนวณทางวิธีกลศาสตร์เชิงโมเลกุล และโครงสร้างของตัวยับยั้งที่มีค่าขนาดเล็ก จะให้ค่า RMSD ที่ต่ำ สำหรับเป้าหมายในอนาคต นักวิจัยควรพัฒนาประจู่อะตอมที่สามารถทำนายโครงสร้างการเข้าจับของโมเลกุลที่มีพันธะเดี่ยวและขนาดใหญ่ให้มีความแม่นยำมากยิ่งขึ้น

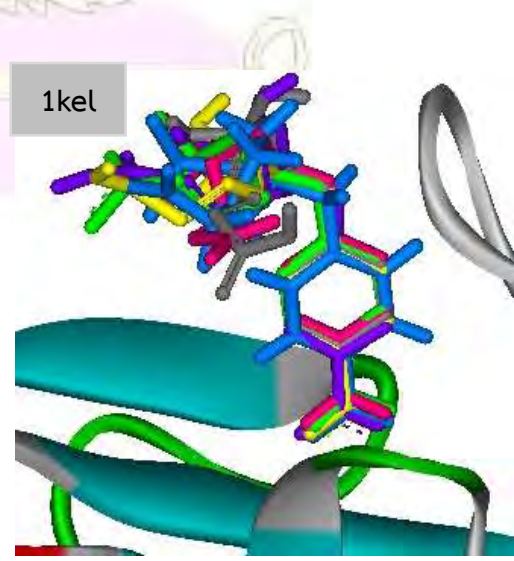
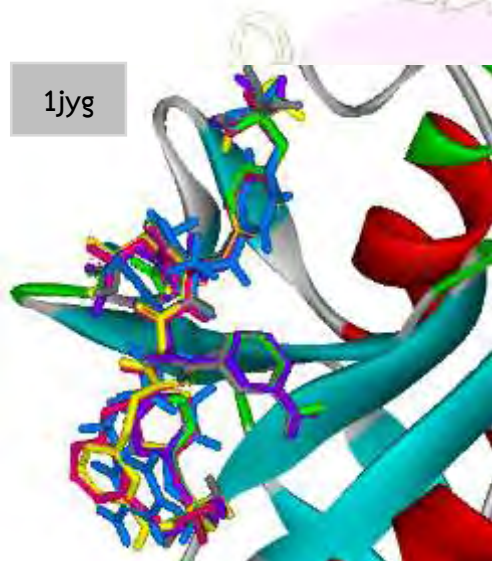
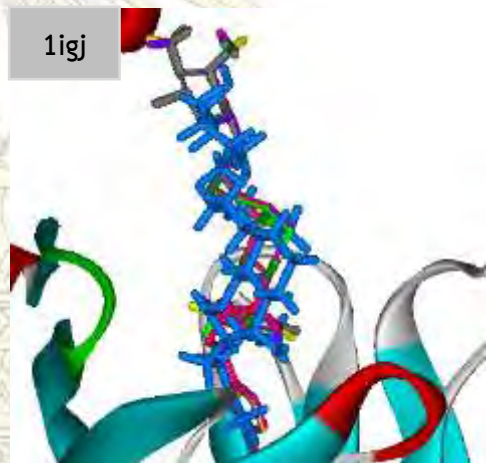
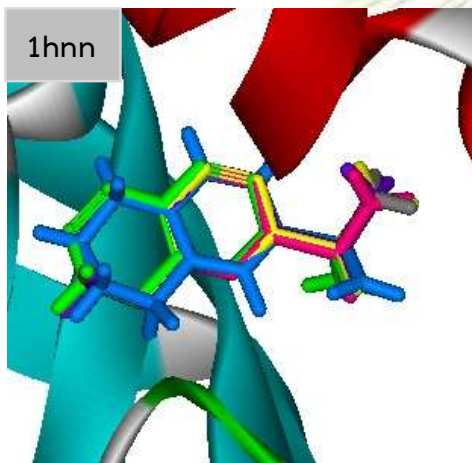
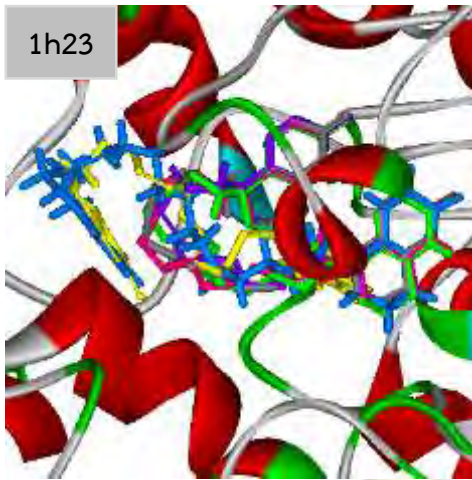


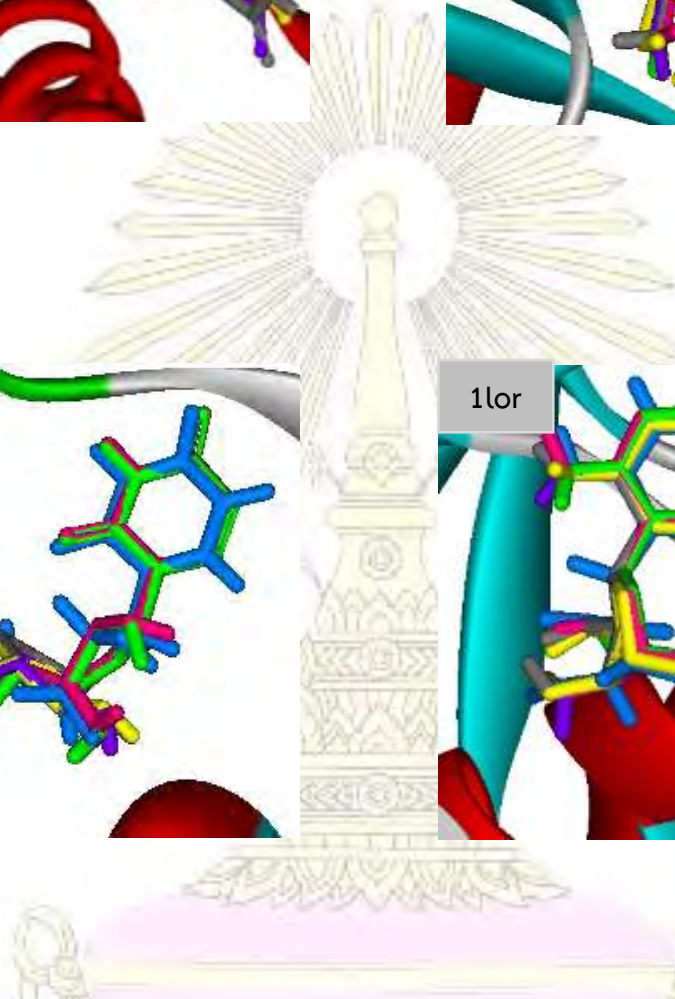
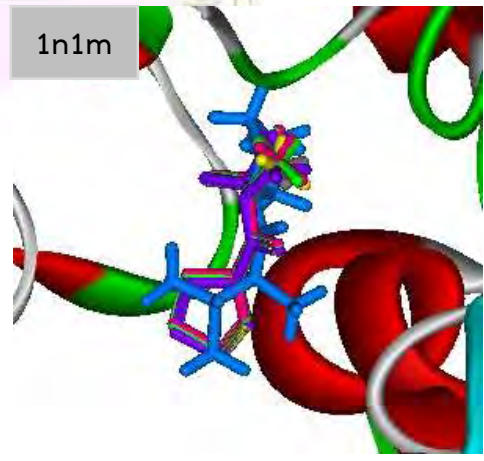
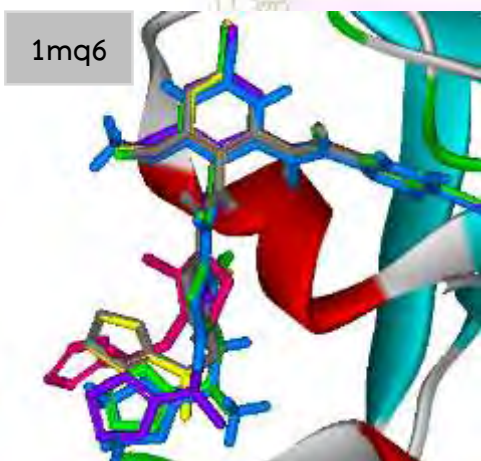
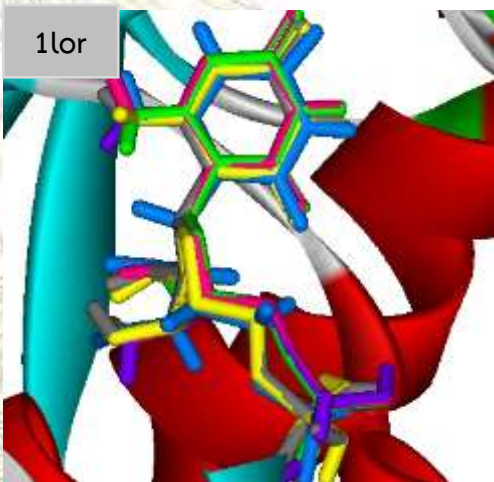
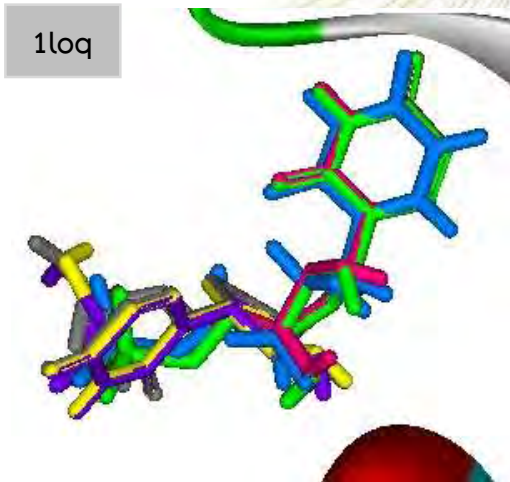
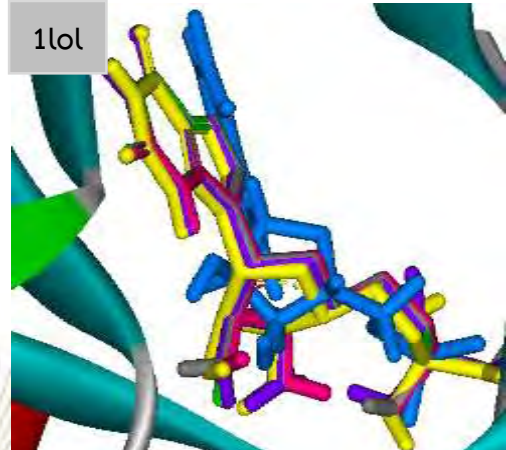


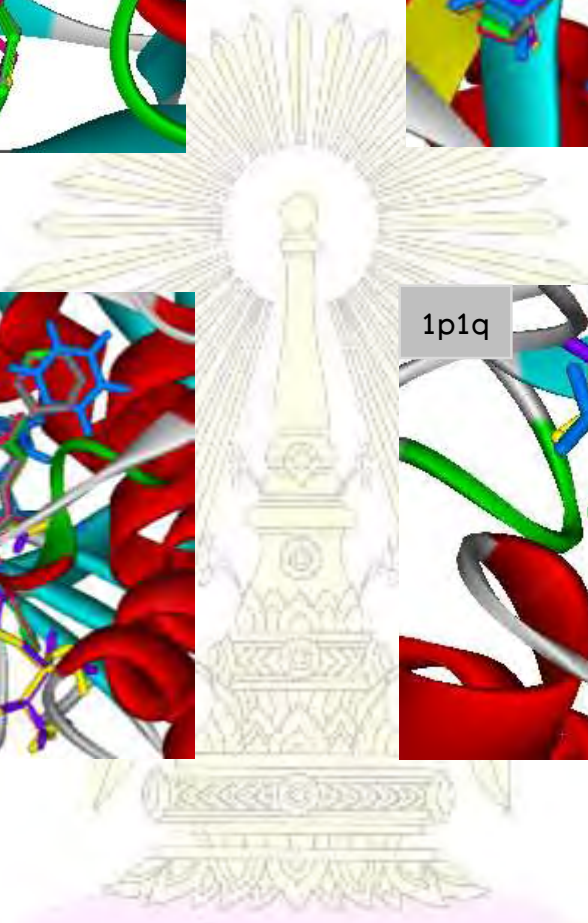
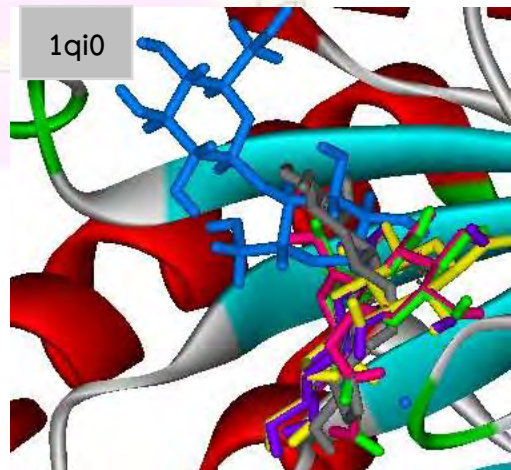
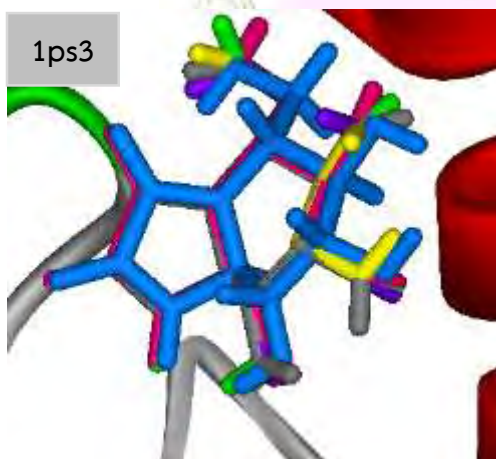
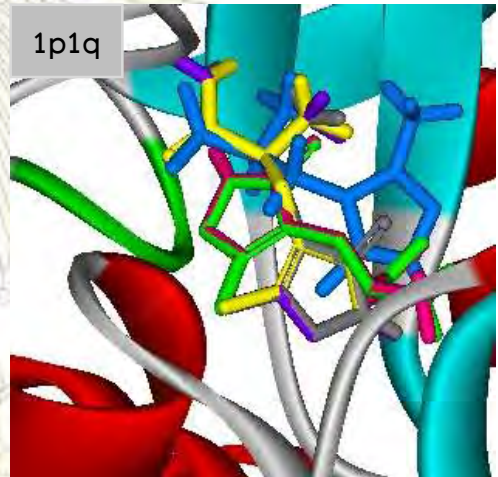
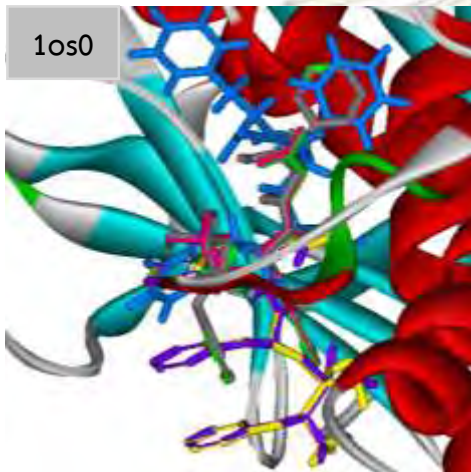
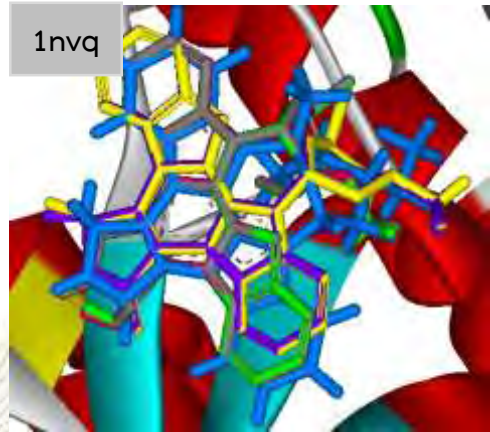
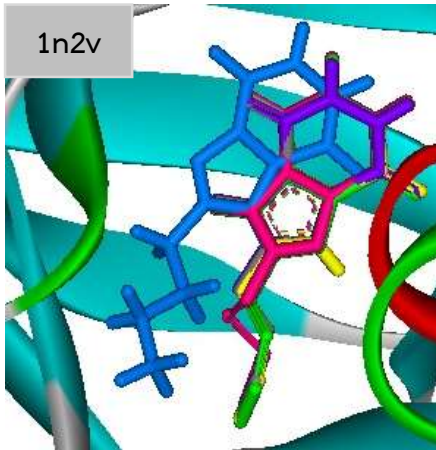
ภาคผนวก

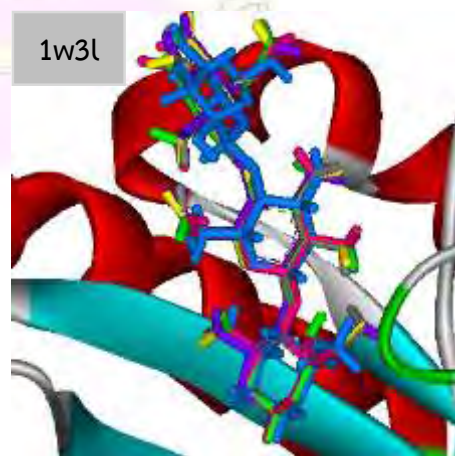
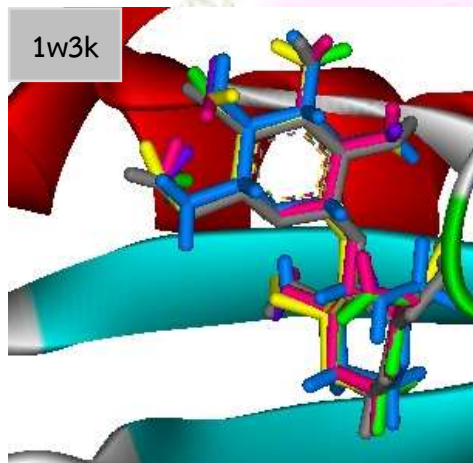
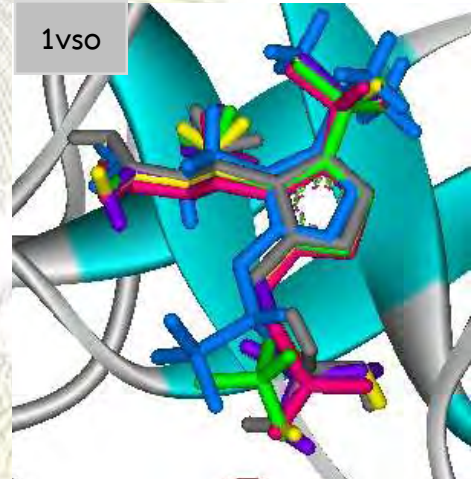
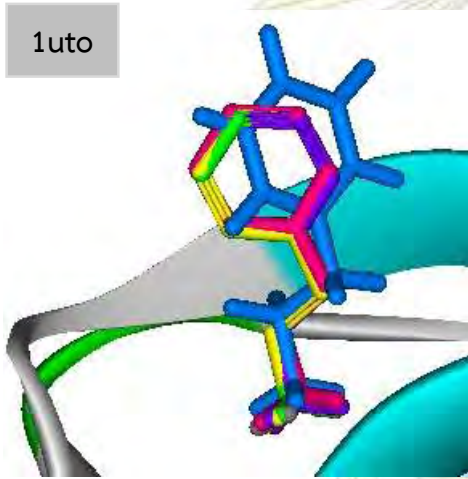
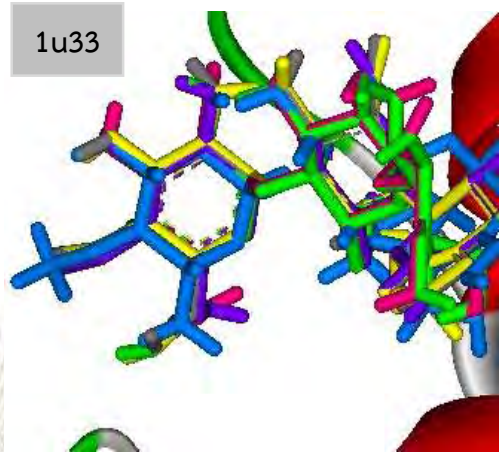
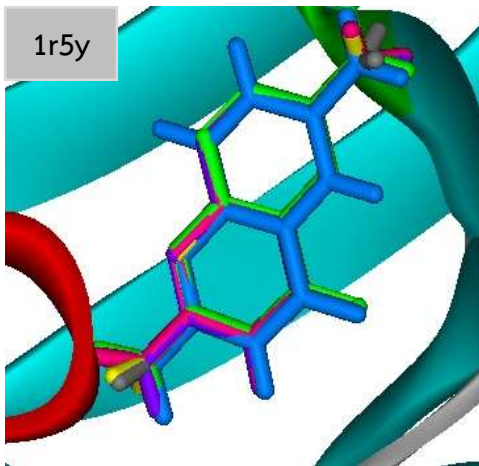
รูปที่ 24 โครงสร้างการเข้าจับระหว่างตัวรับและตัวยับยั้งทั้งหมด 167 โครงสร้างที่คำนวณด้วยประจุมอดอม PM7 (สีชมพู), Gasteiger-Marsili (สีเขียว), MMFF94 (สีเหลือง), QEq (สีม่วง) และ QTPIE (สีเทา) เทียบกับผลทางโครงสร้างเอกซเรย์ (สีฟ้า)

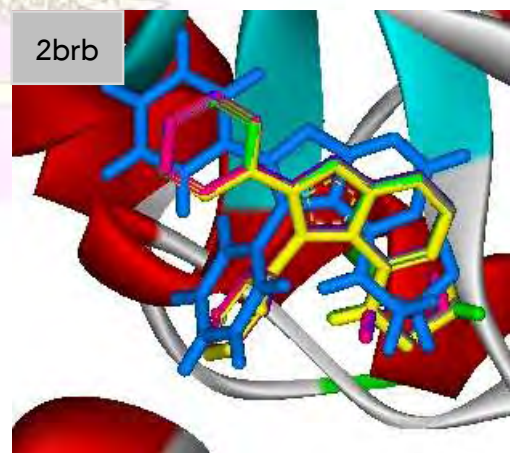
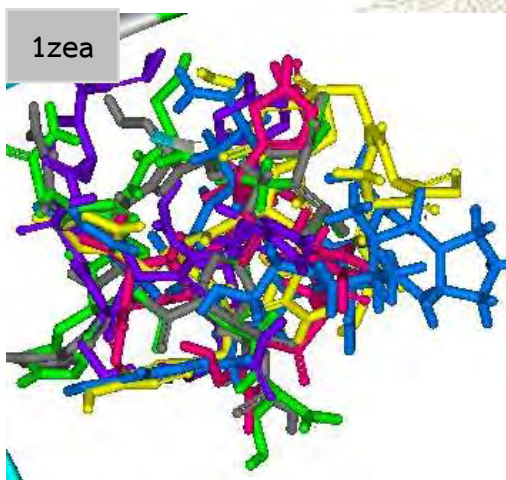
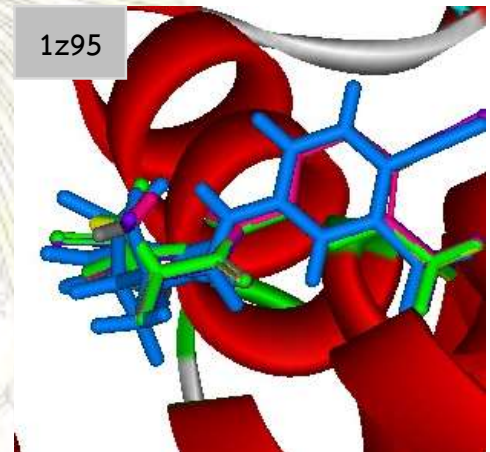
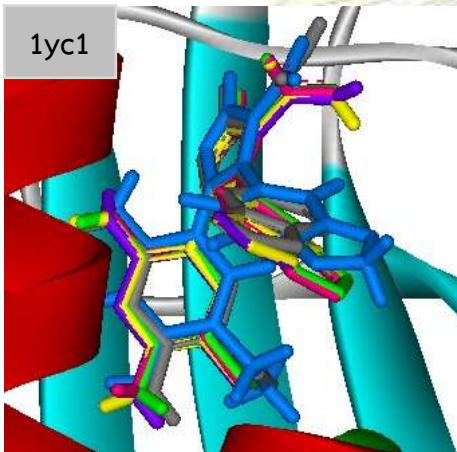
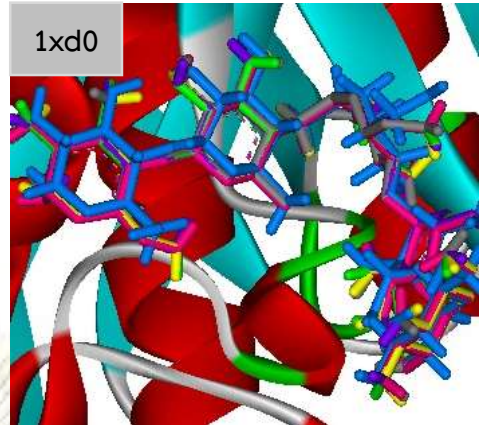
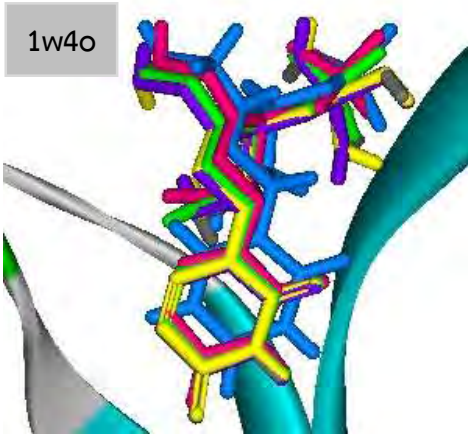


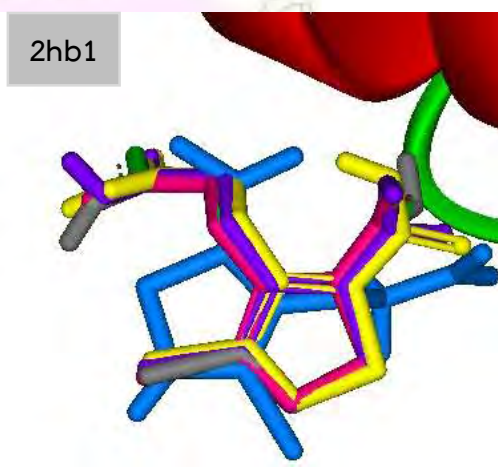
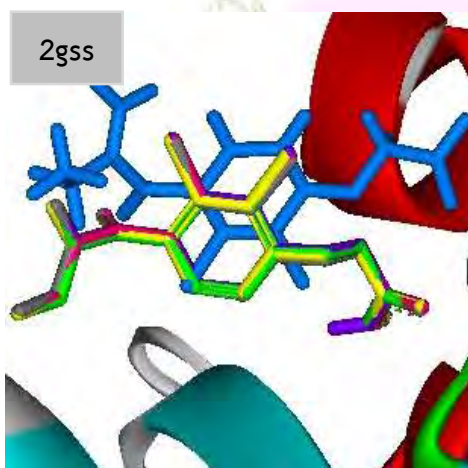
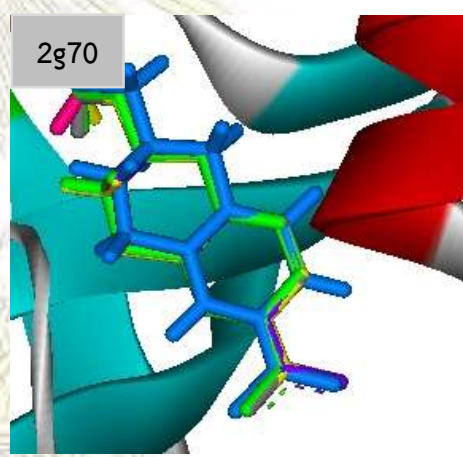
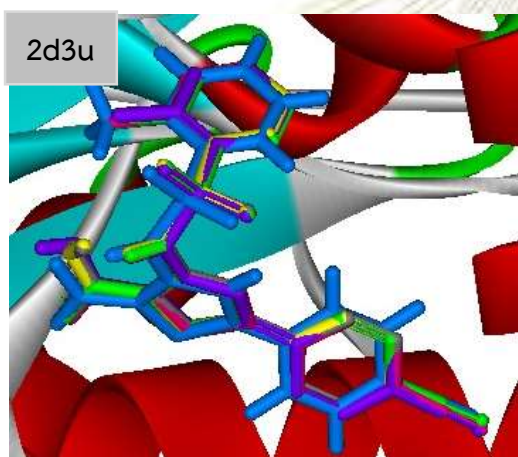
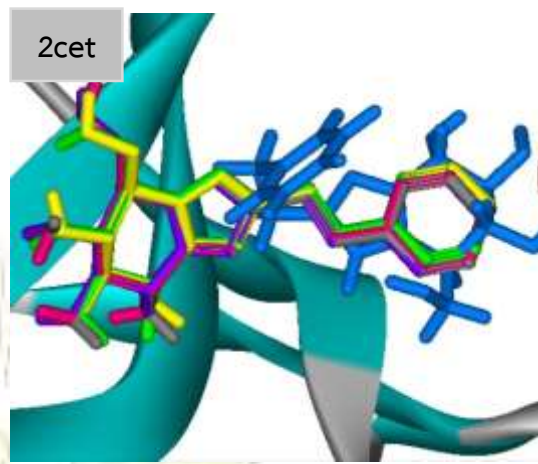
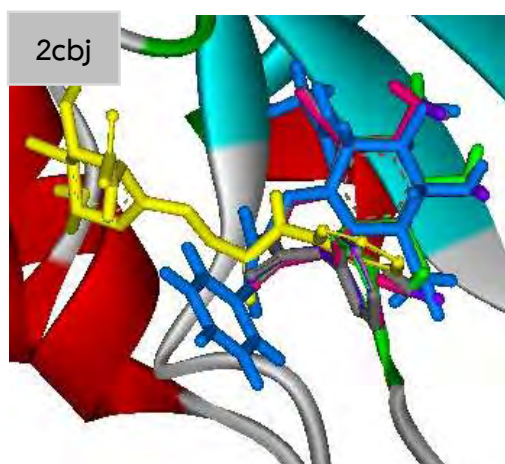


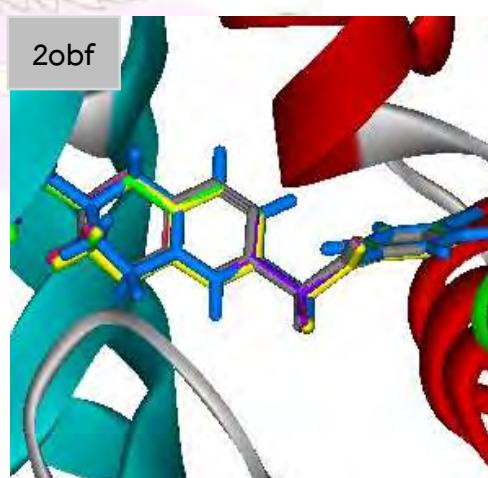
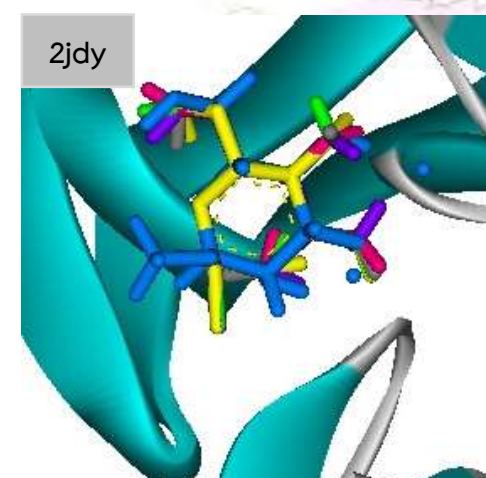
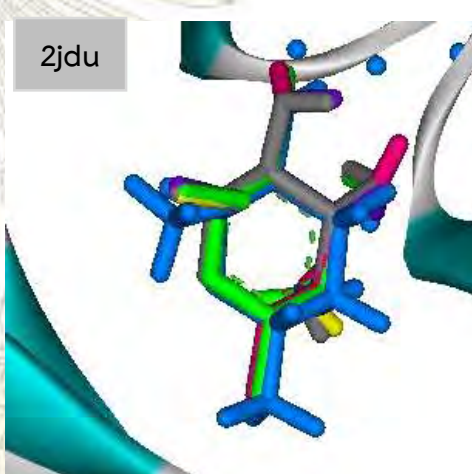
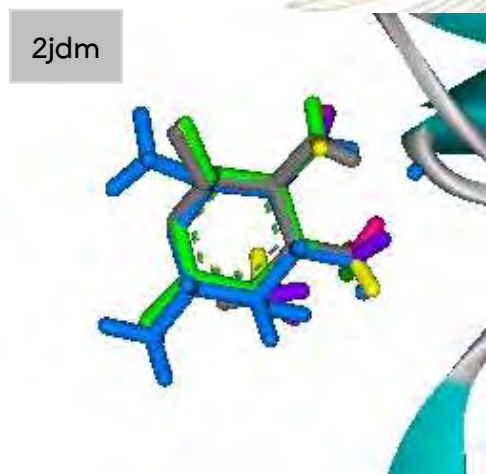
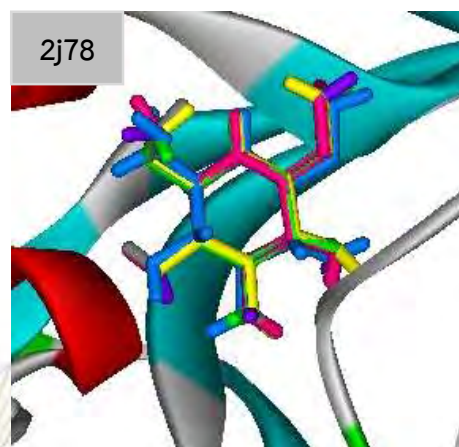
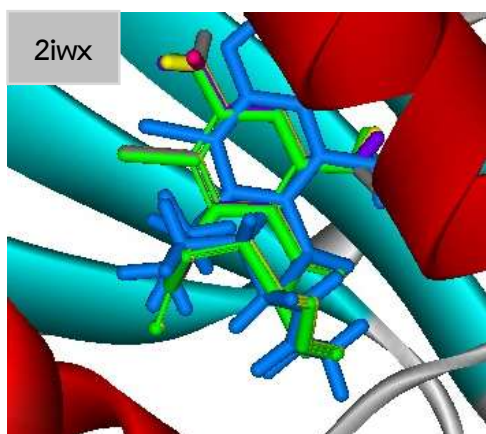


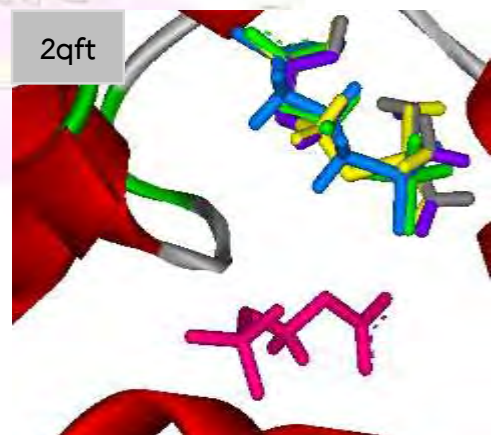
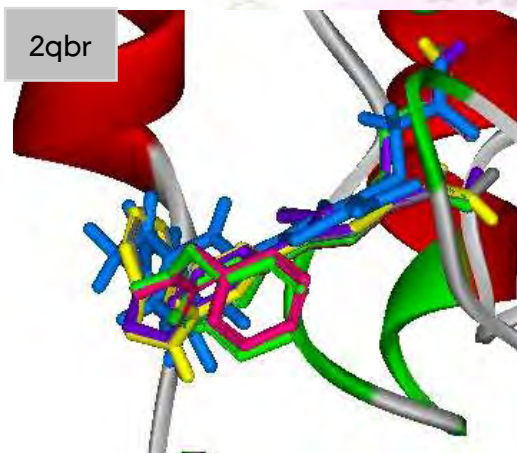
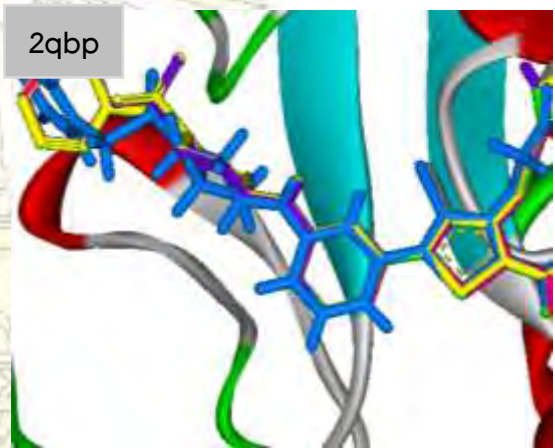
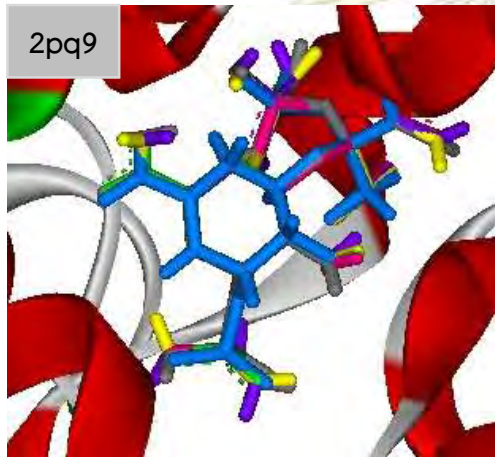
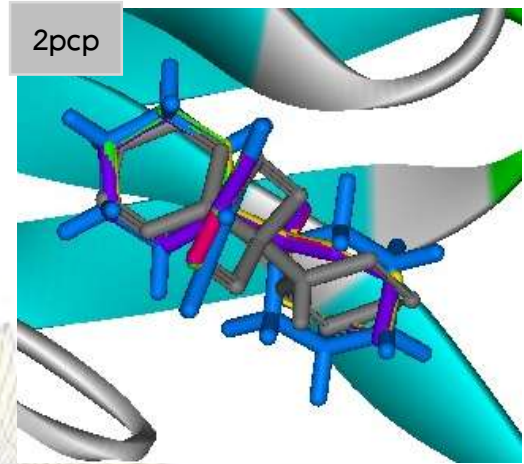
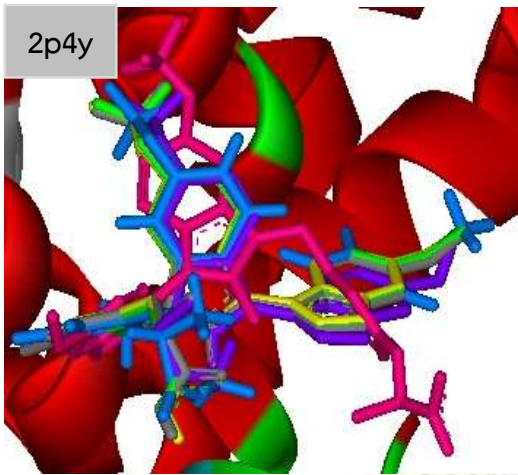


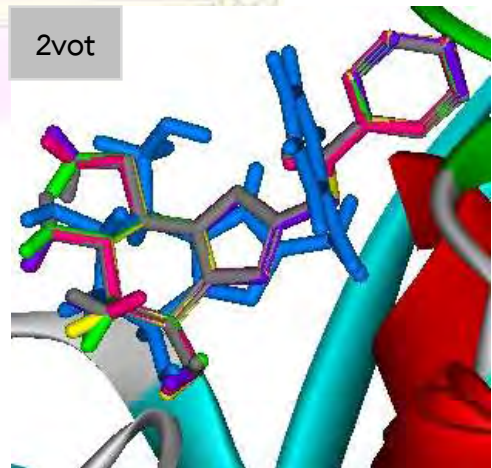
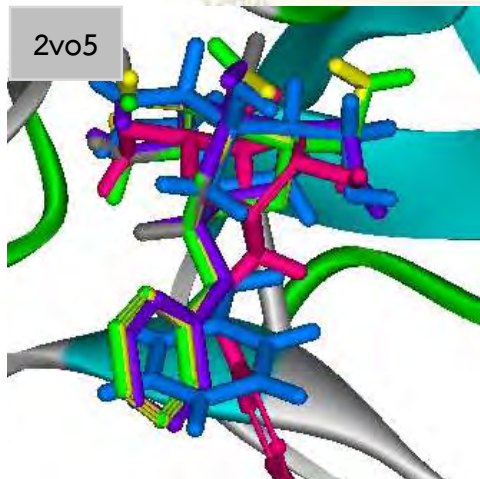
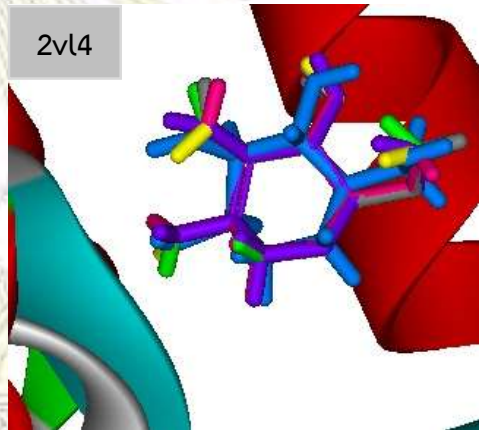
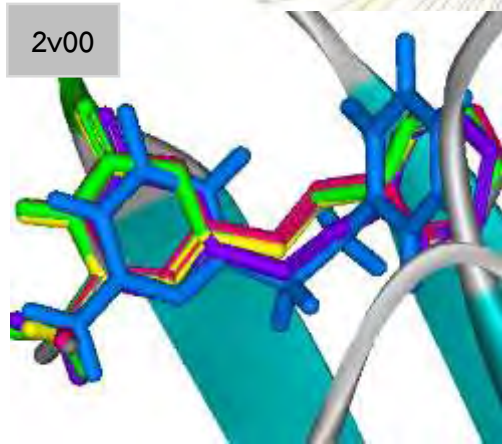
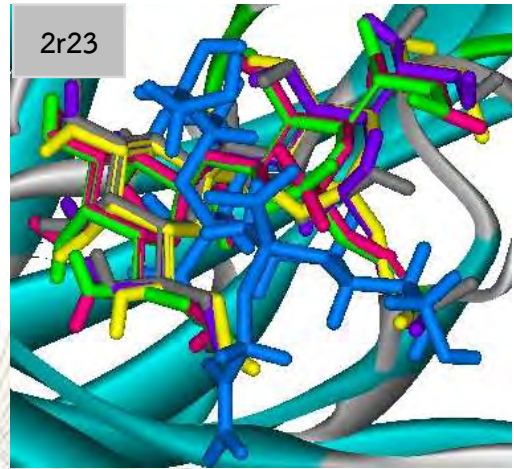
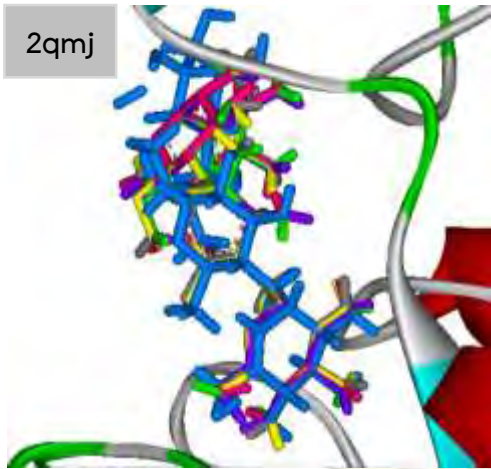


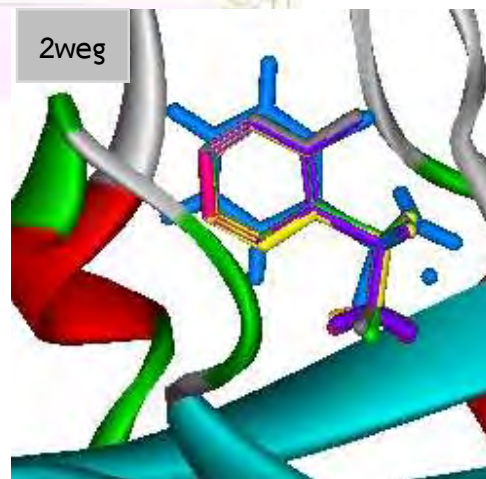
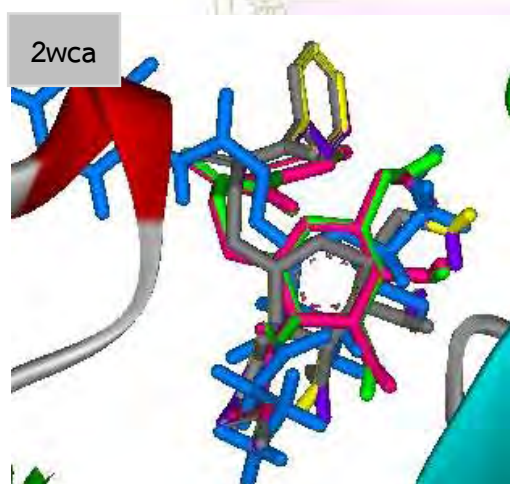
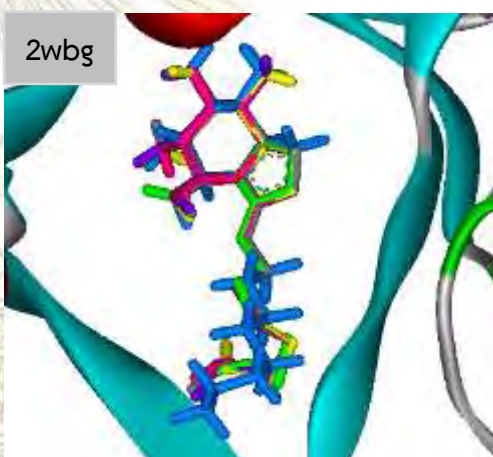
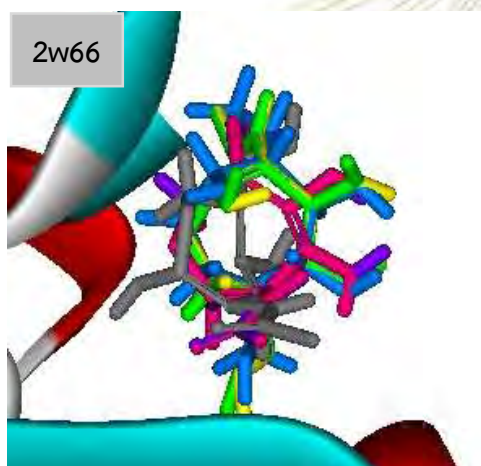
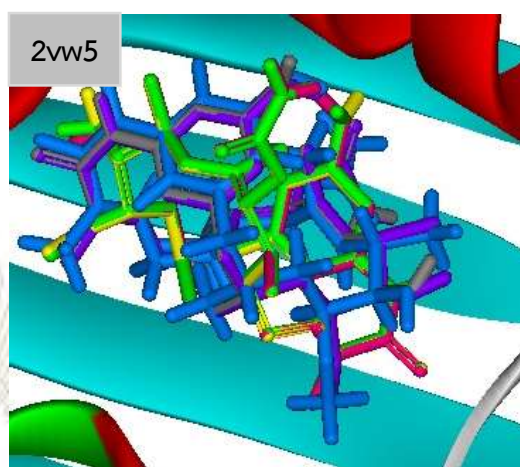
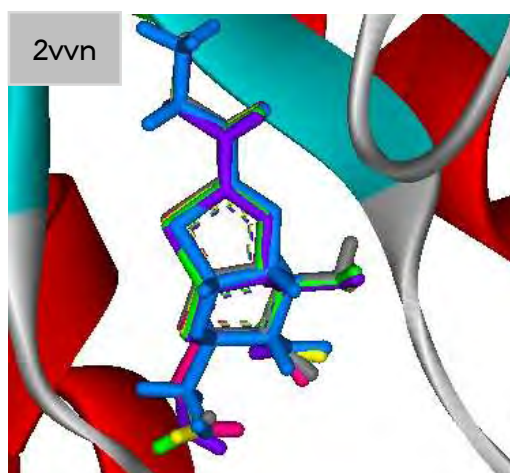


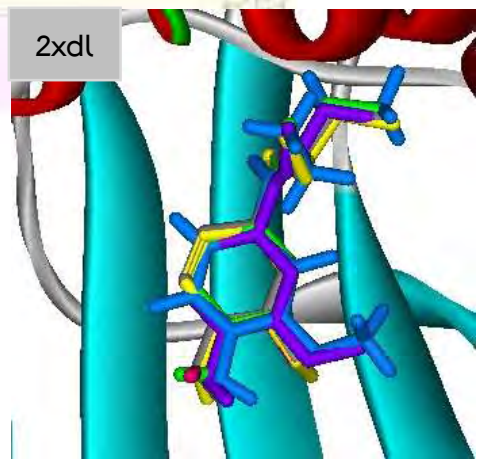
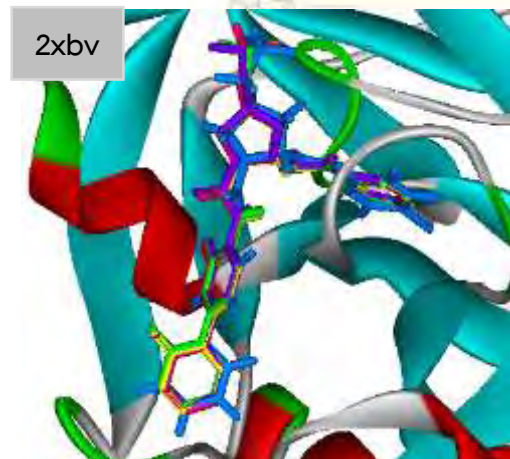
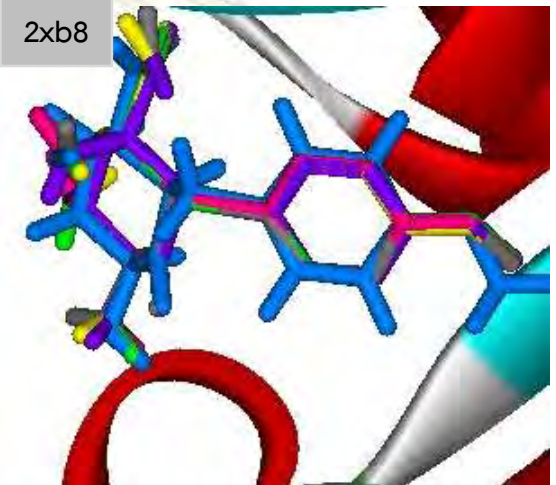
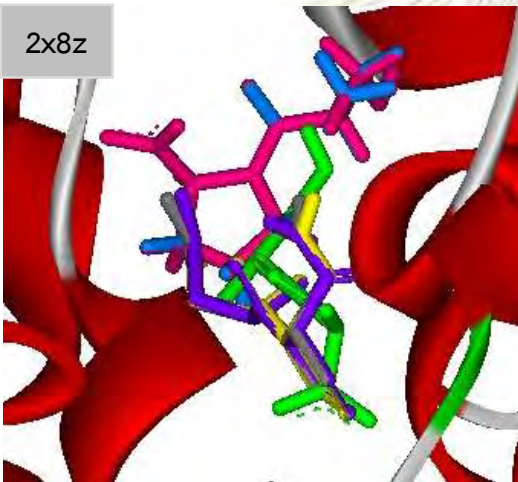
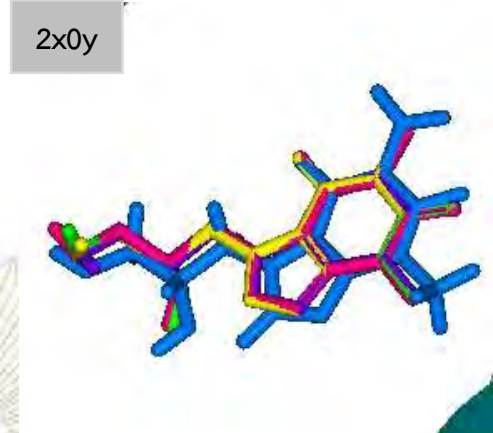
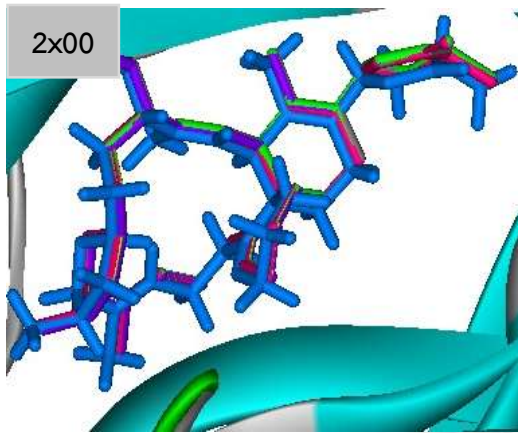


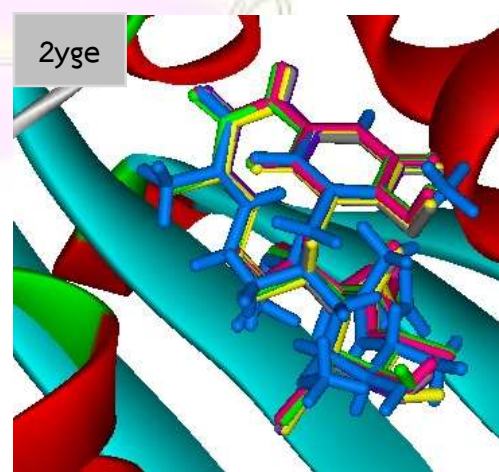
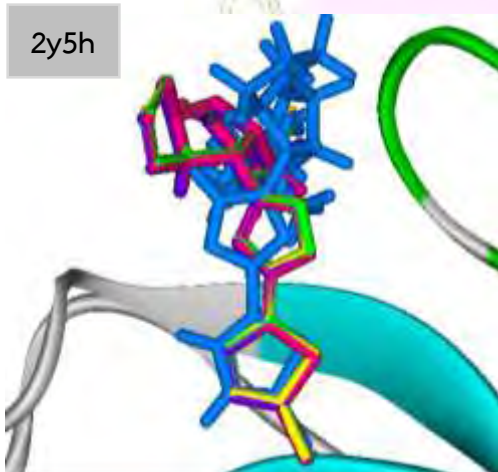
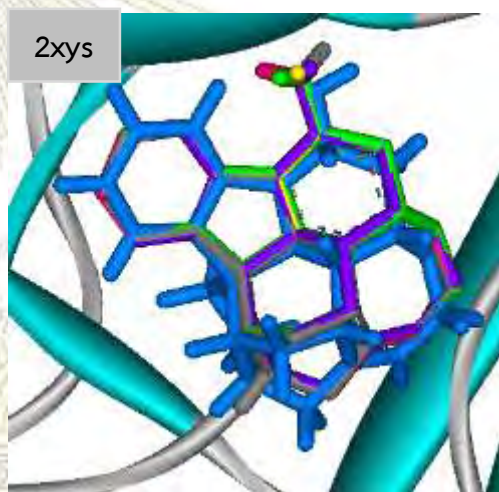
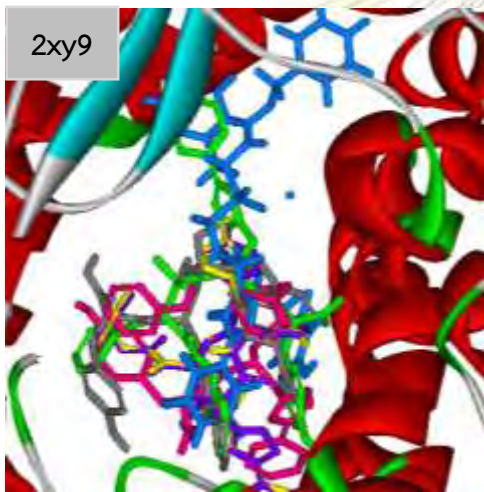
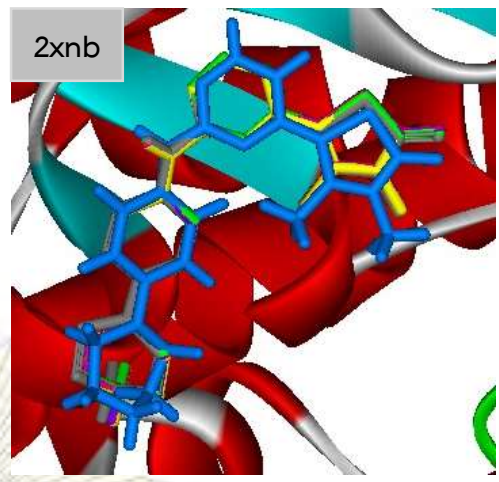
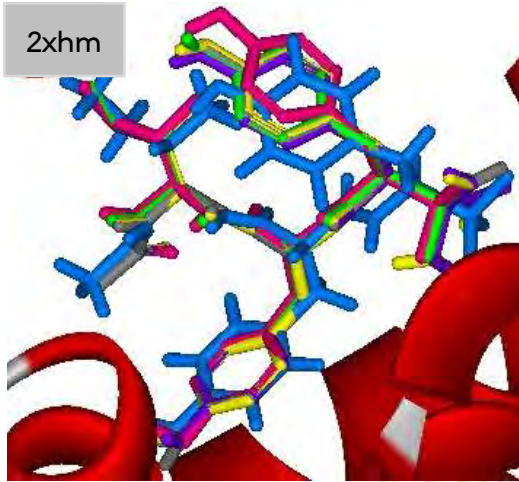


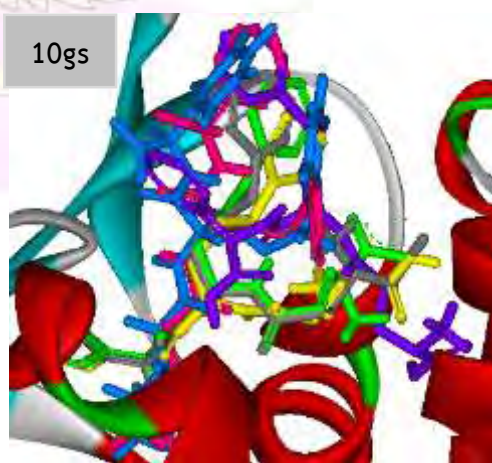
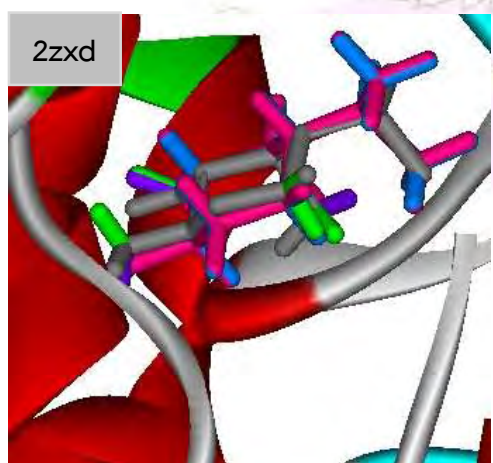
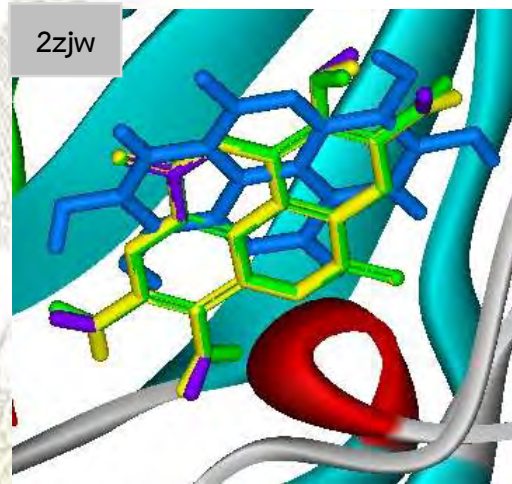
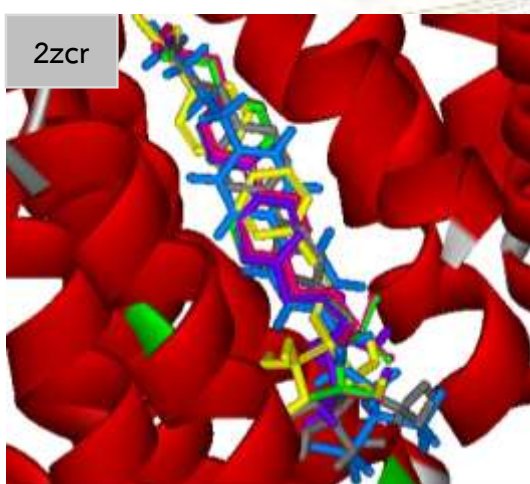
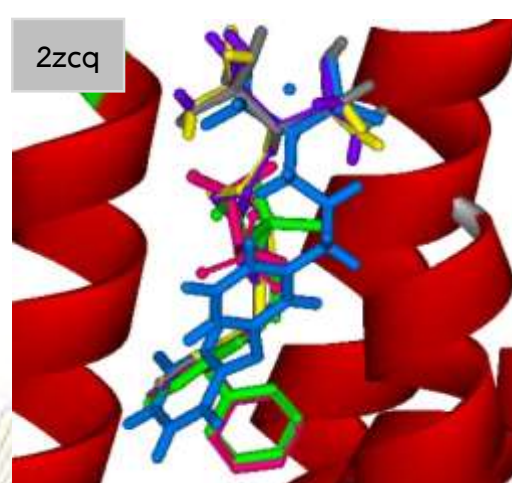
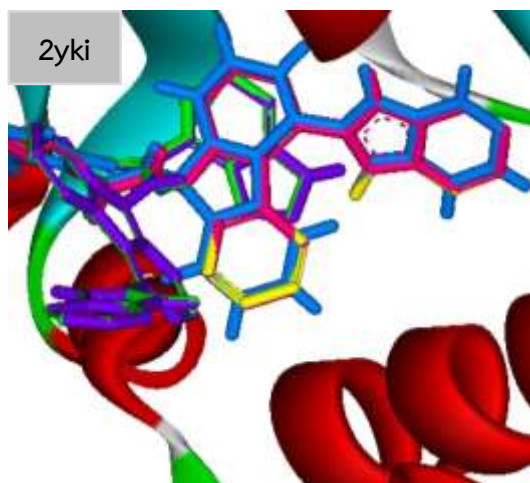


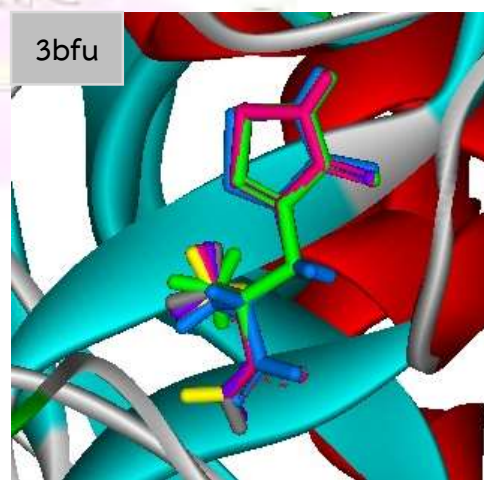
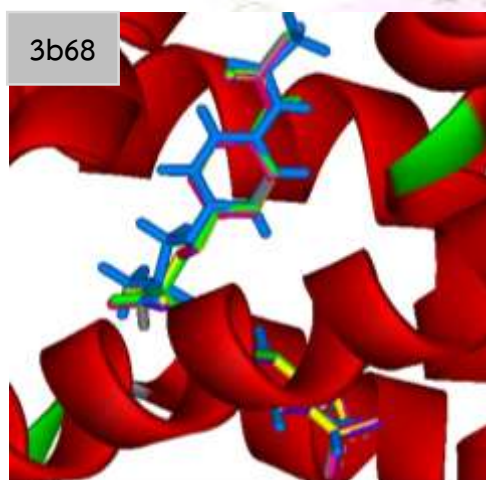
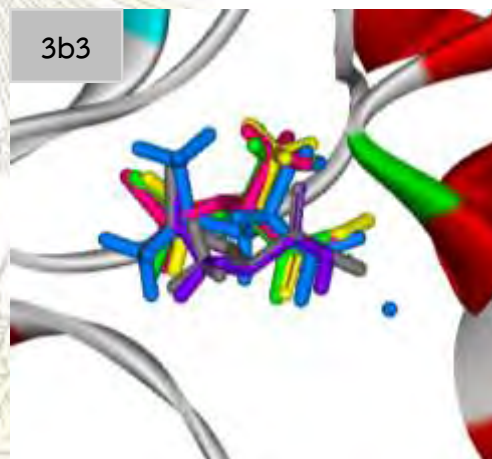
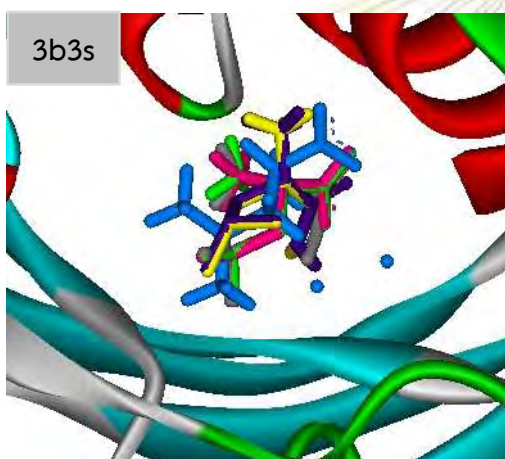
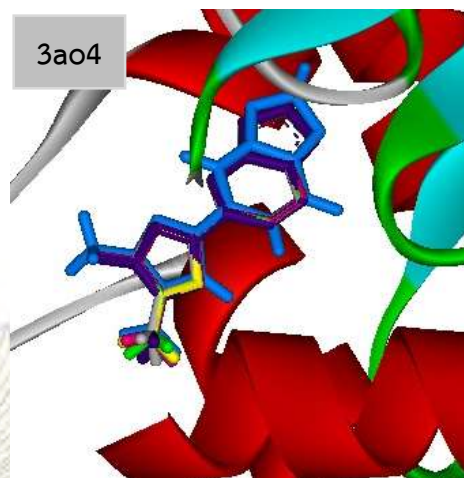
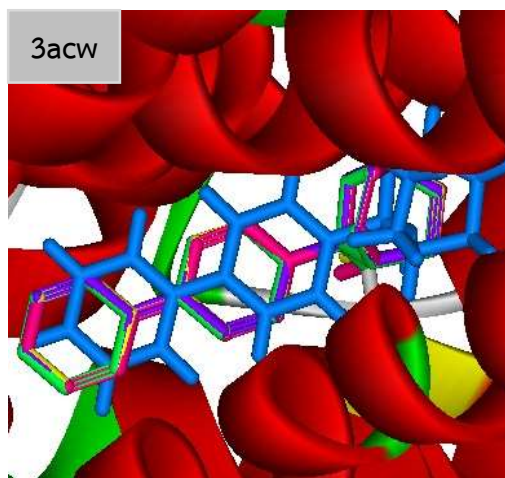


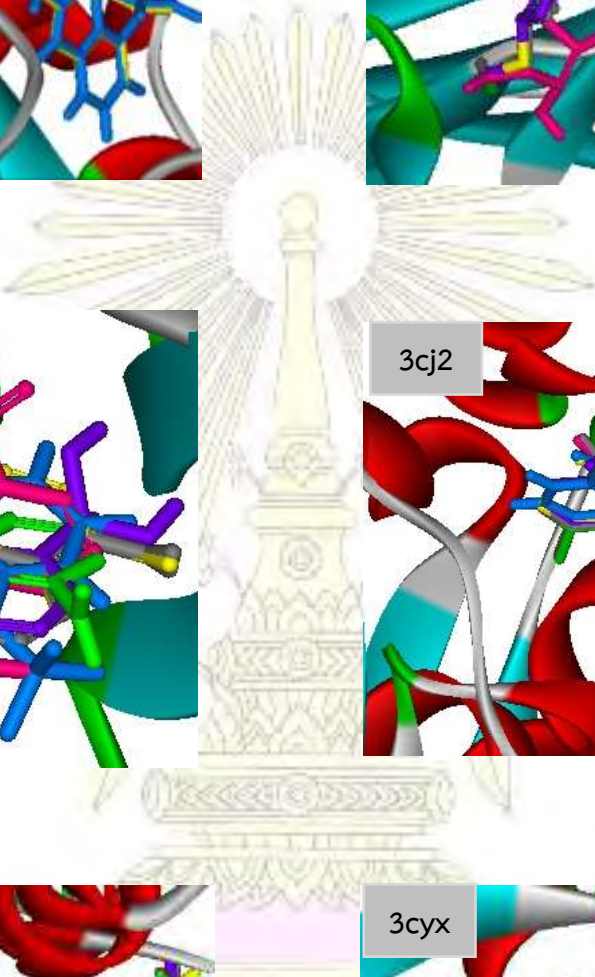
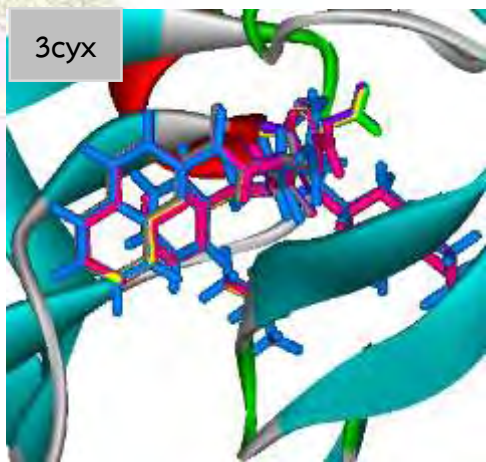
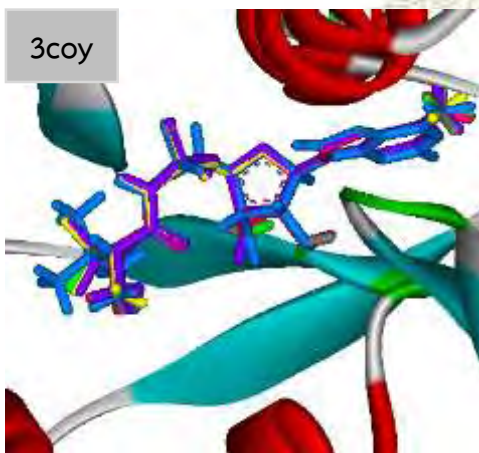
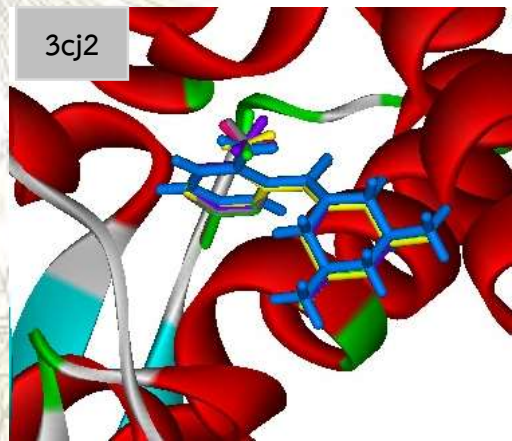
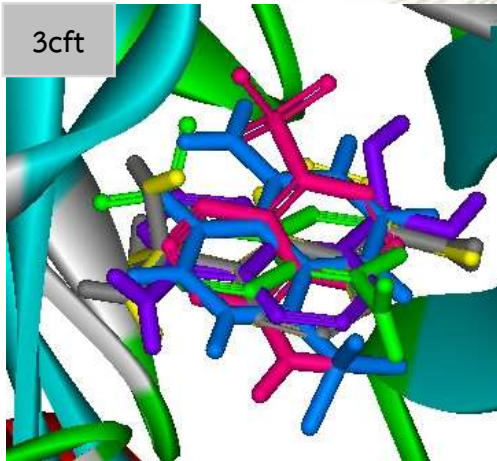
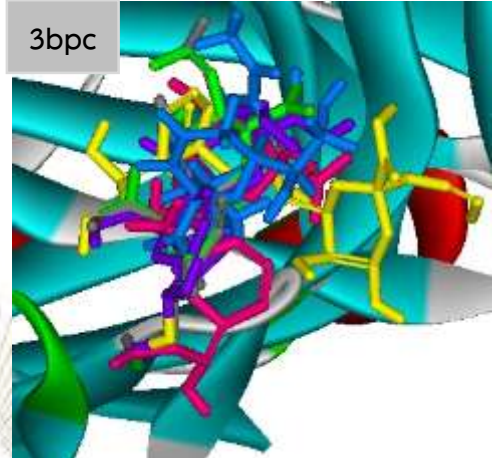
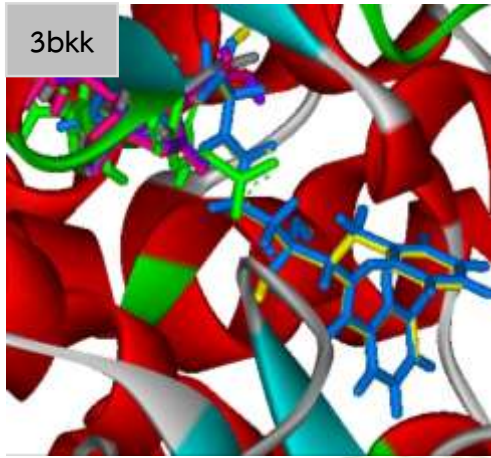


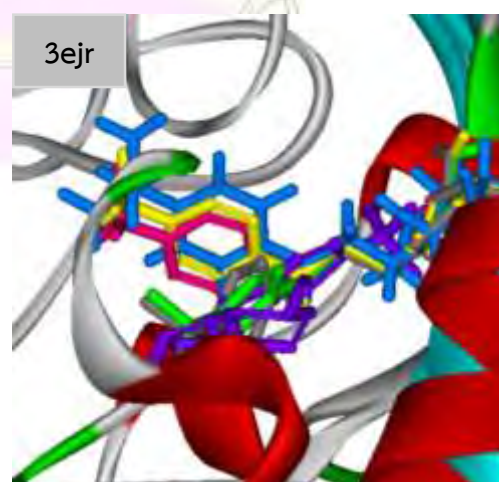
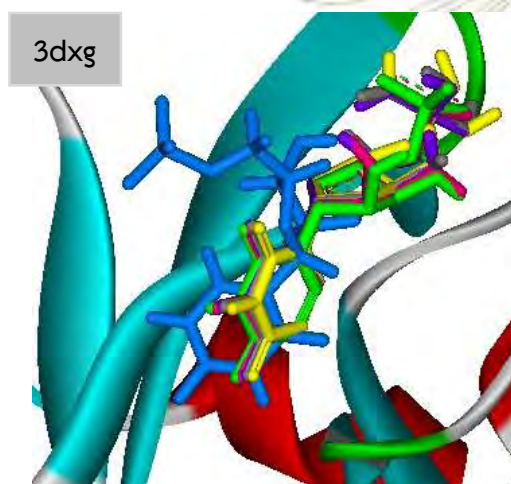
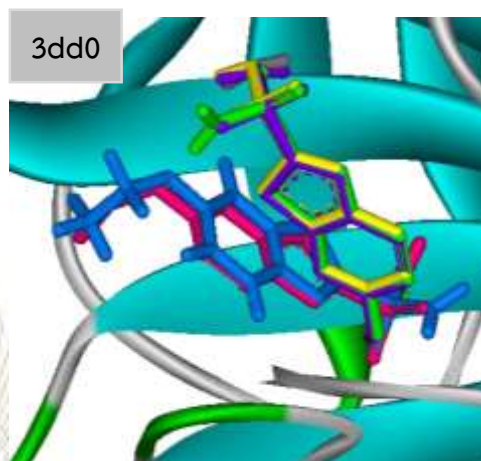
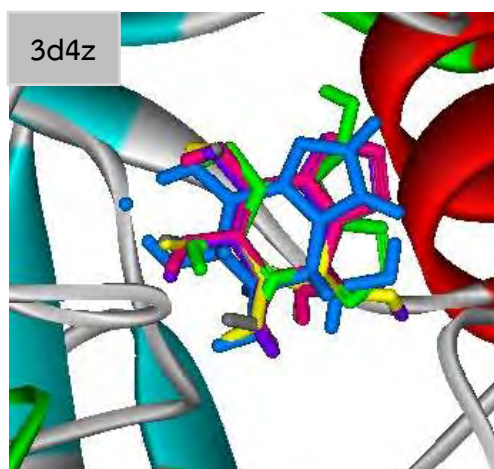


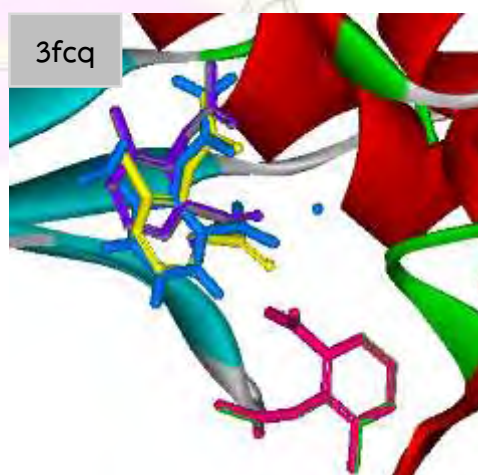
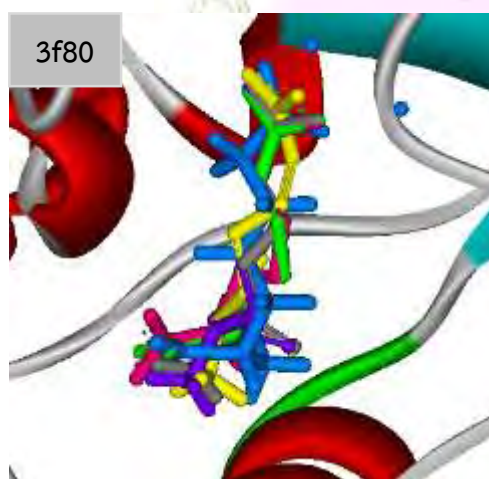
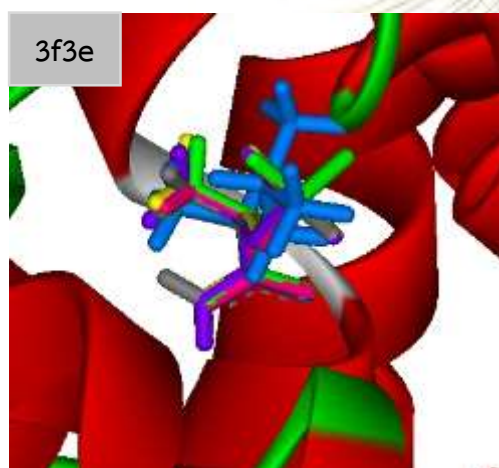
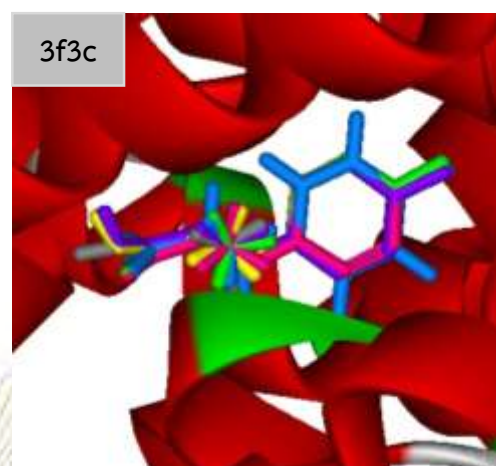
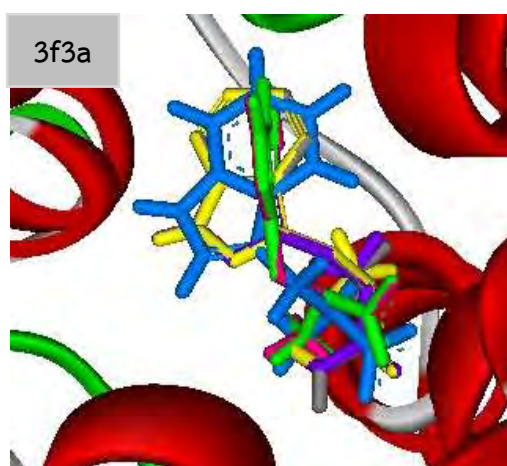


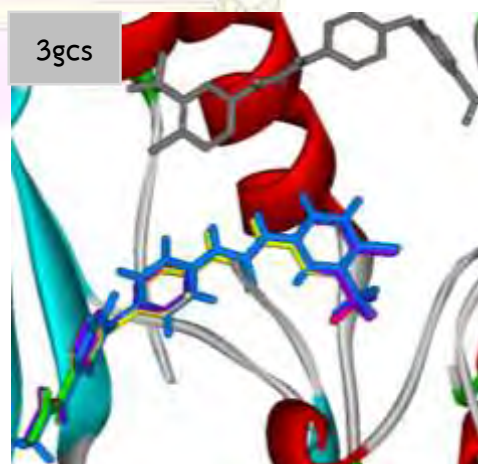
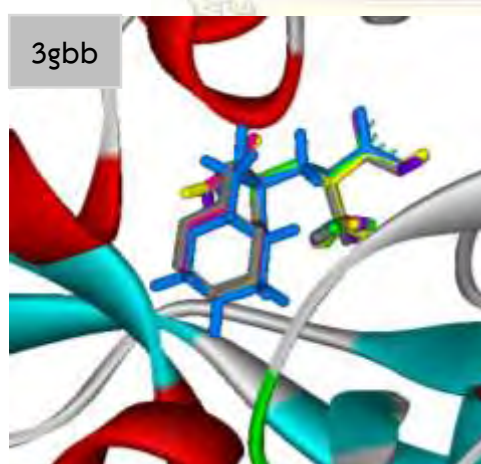
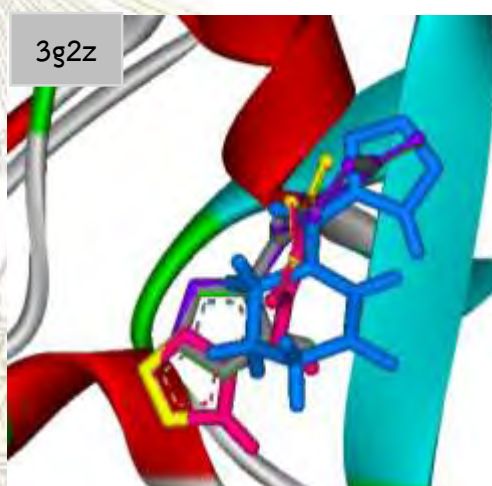
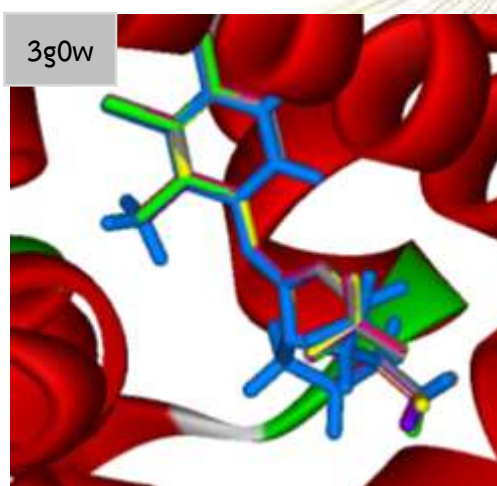
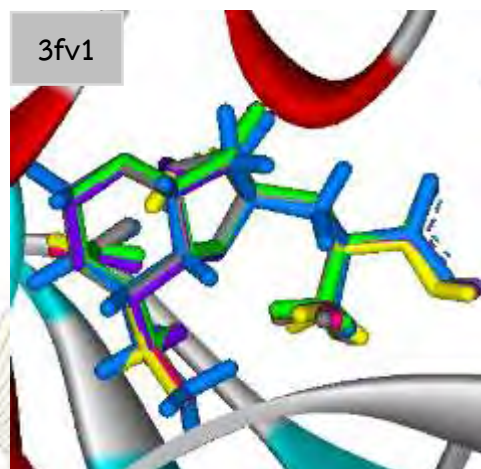
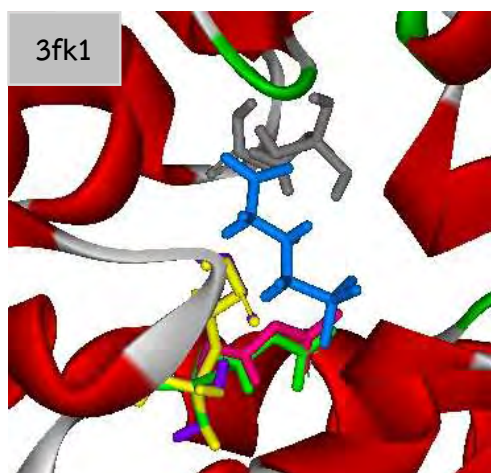


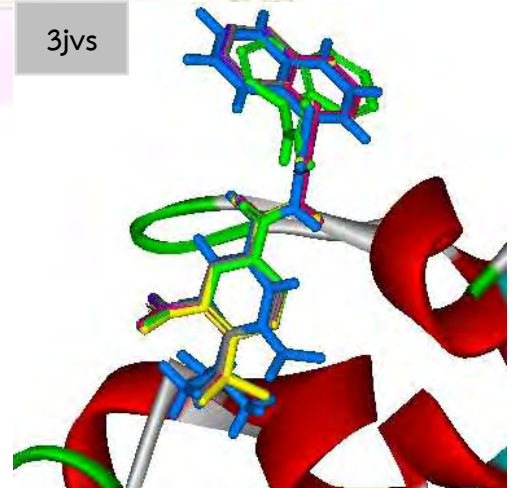
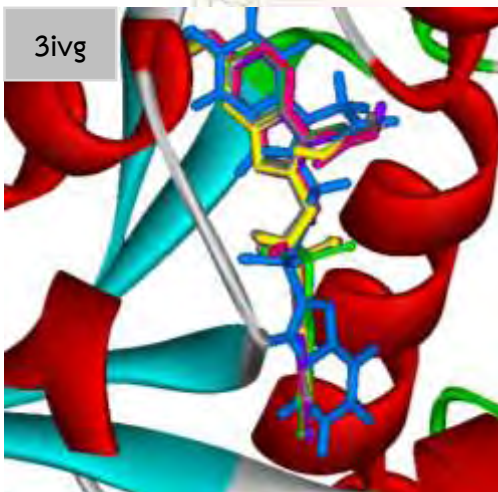
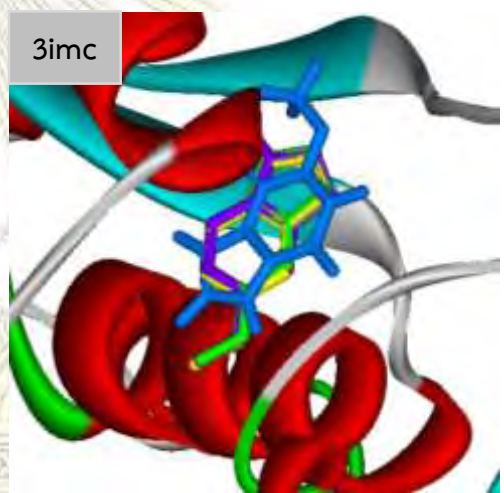
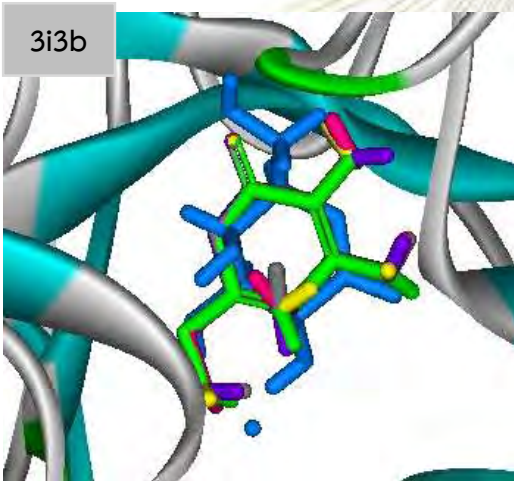
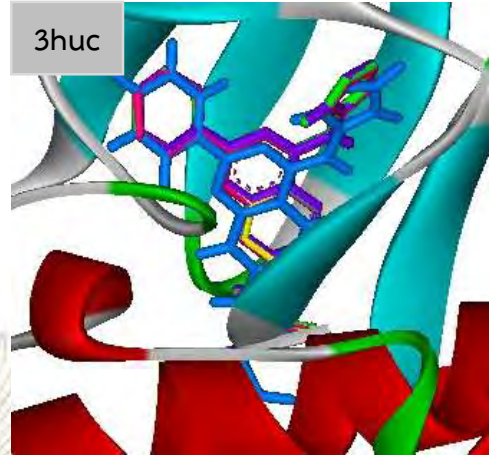
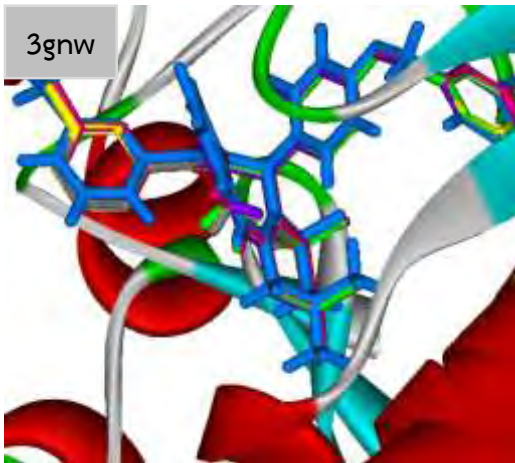


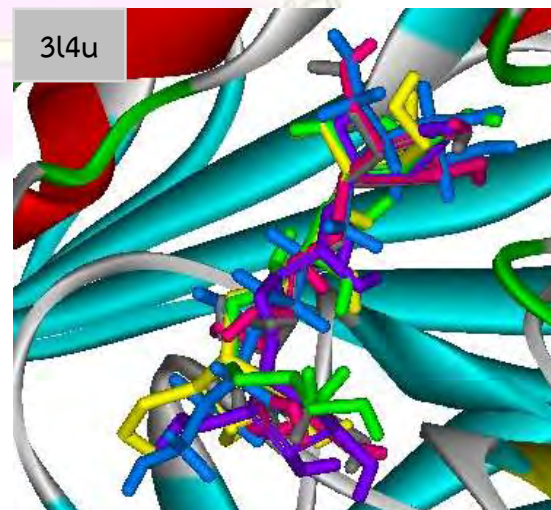
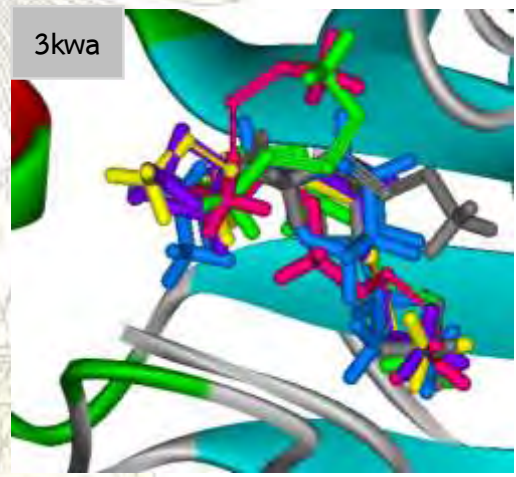
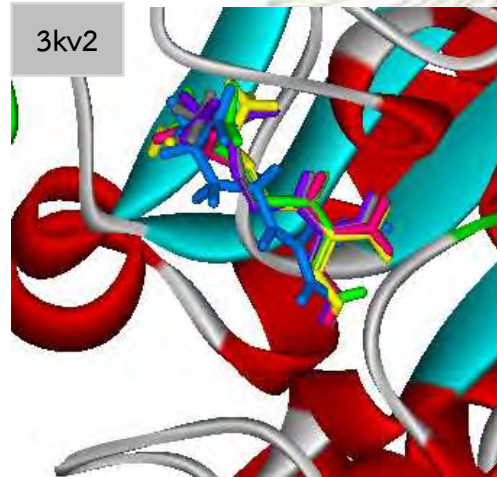
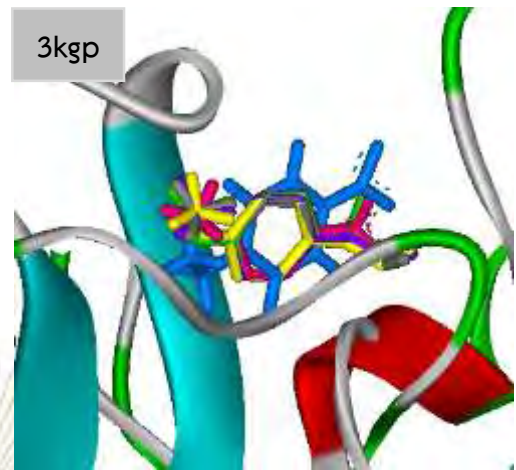
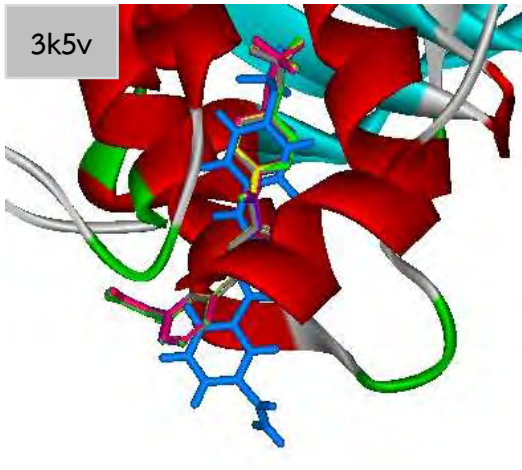


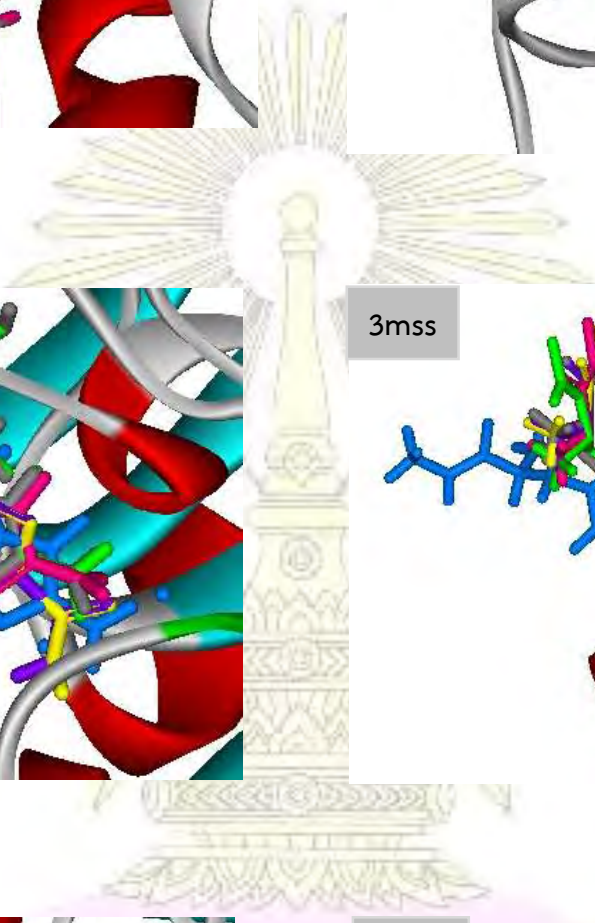
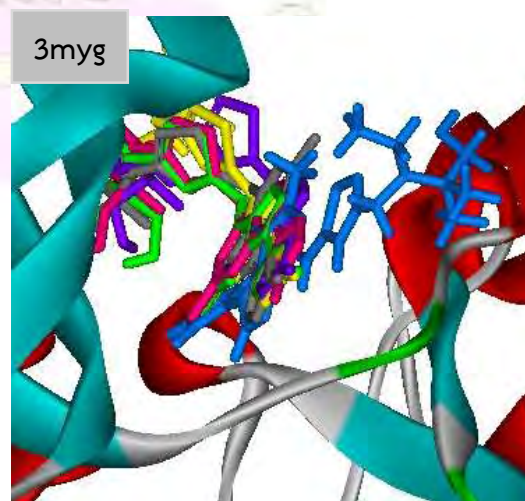
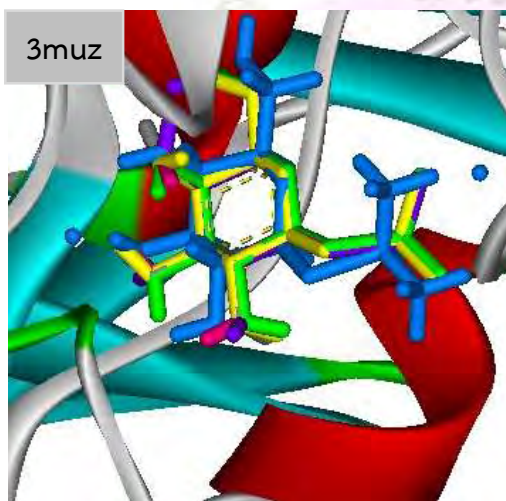
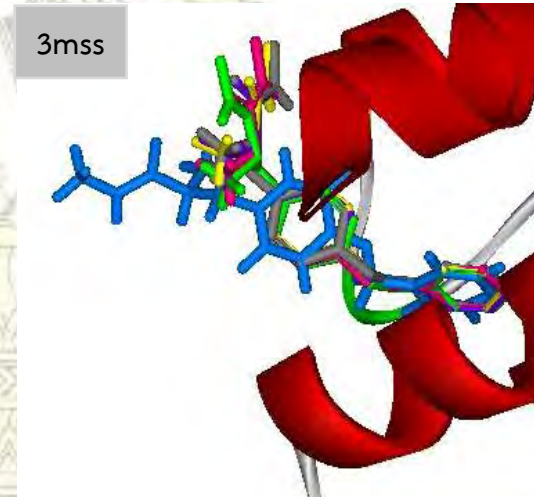
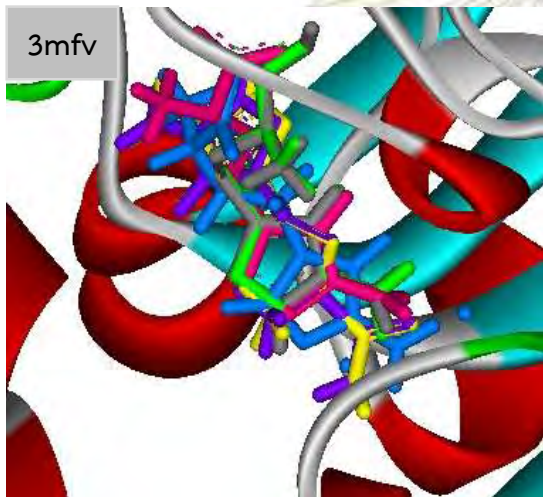
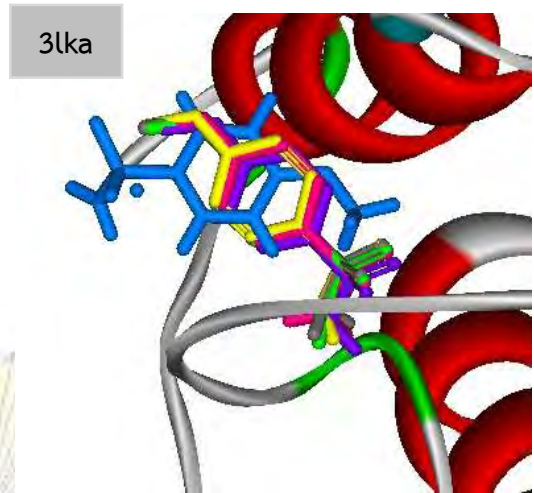
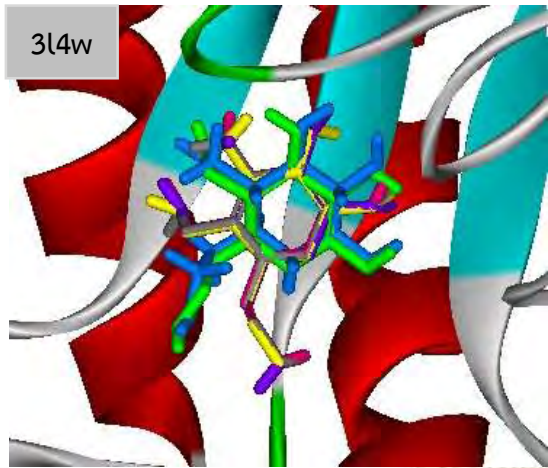


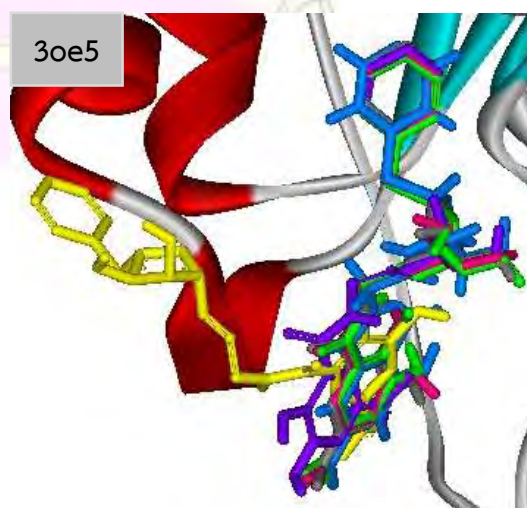
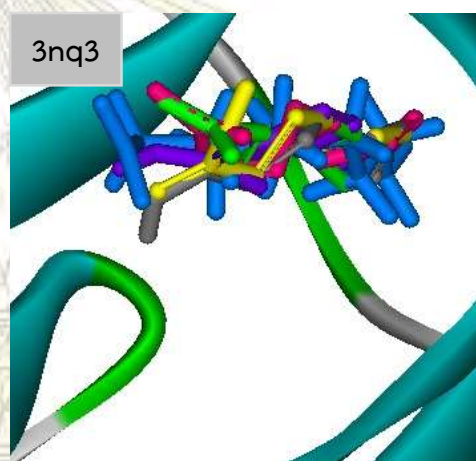
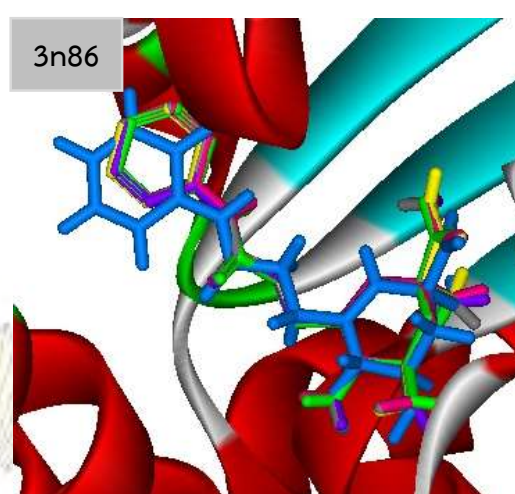
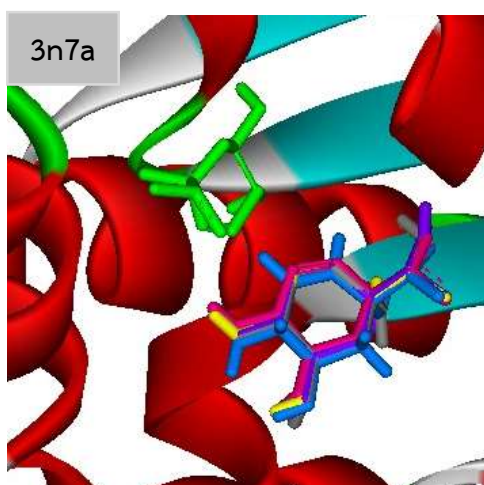


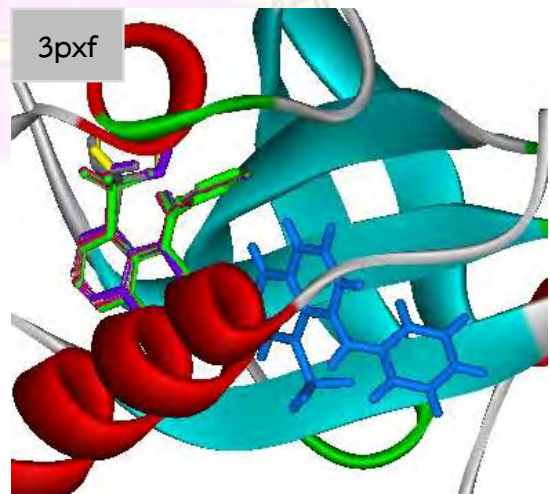
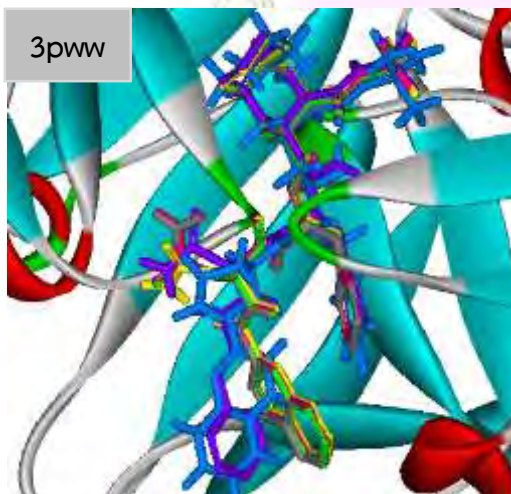
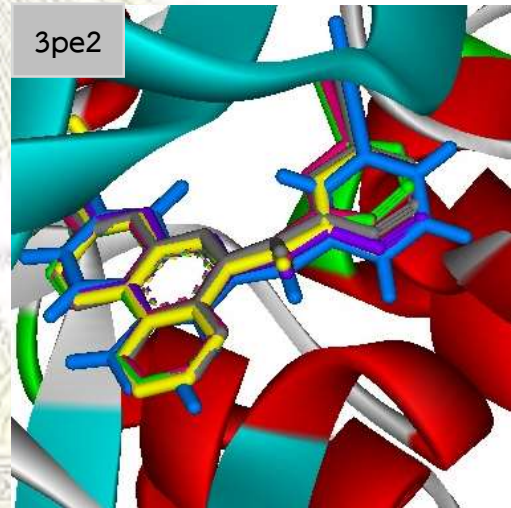
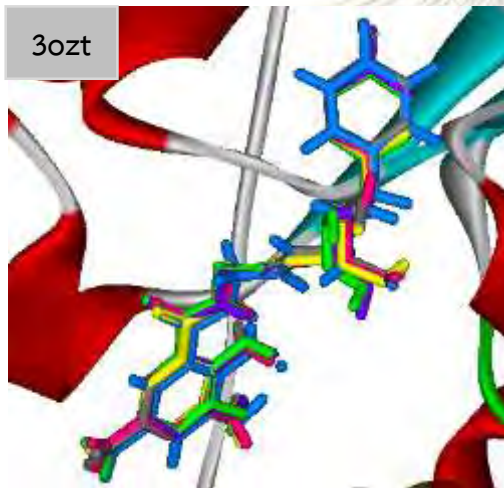
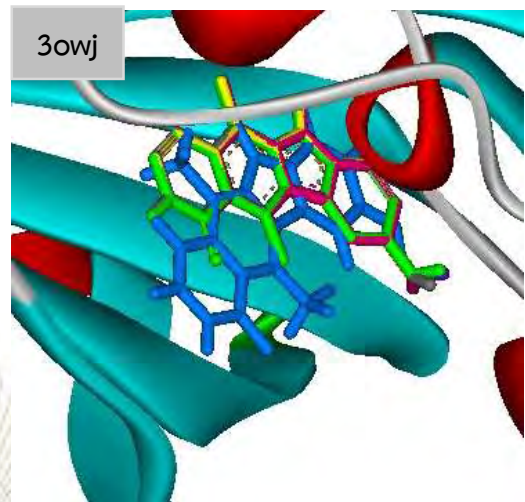
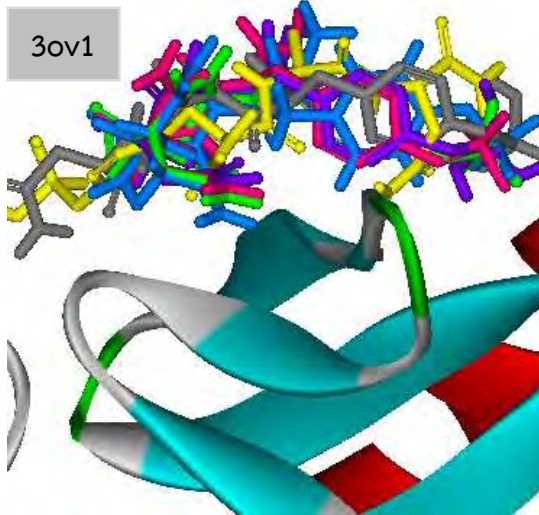


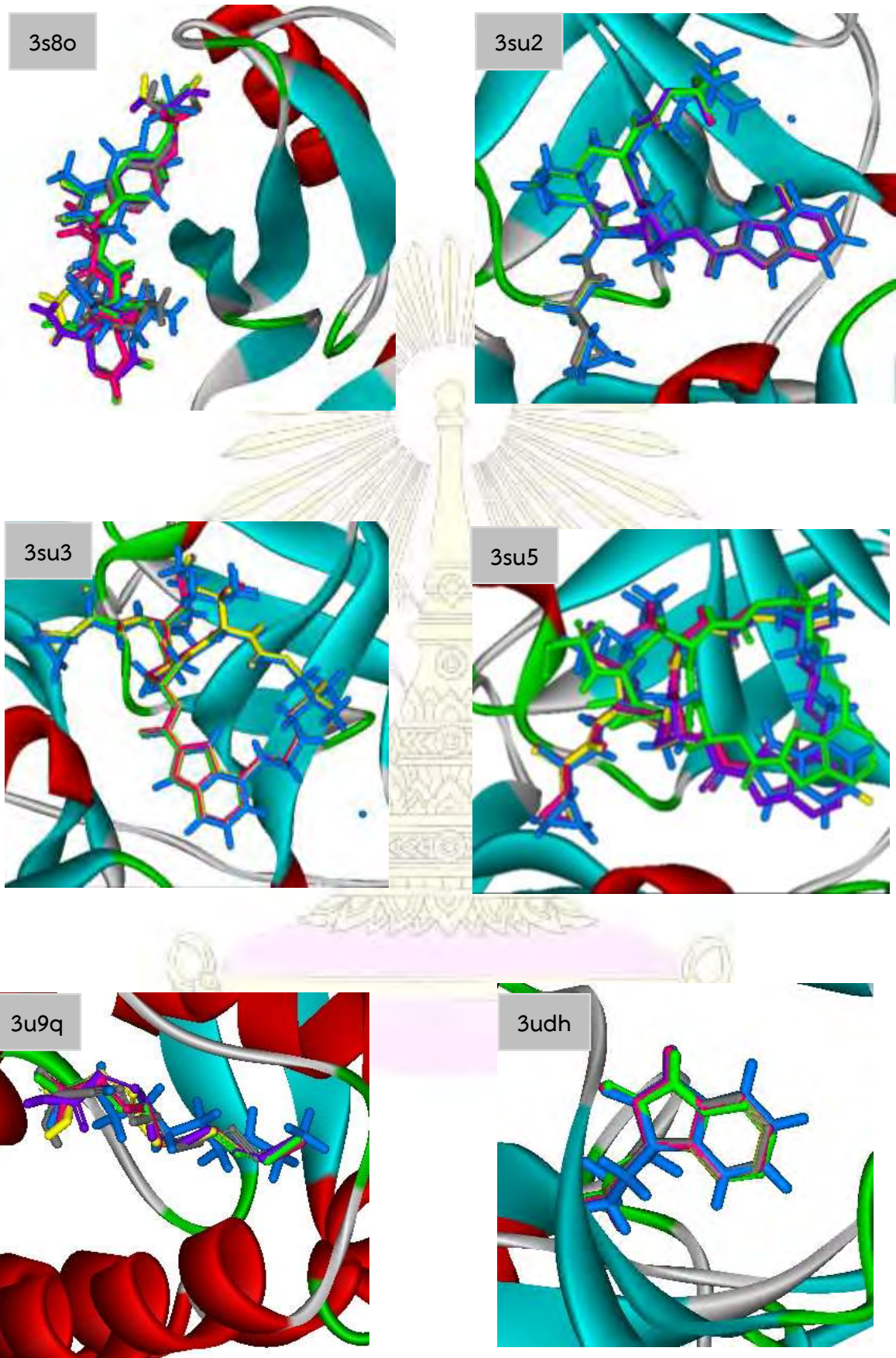


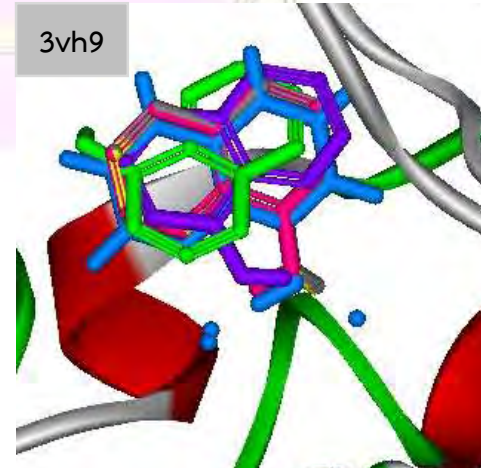
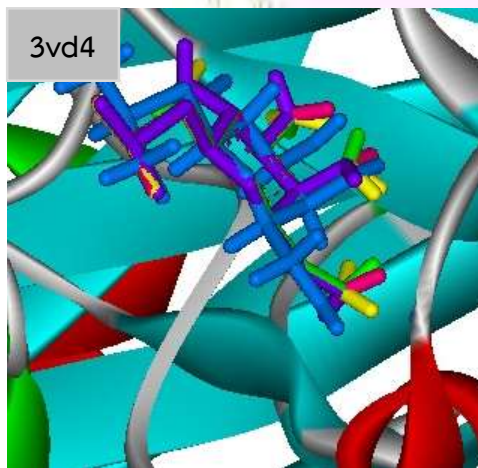
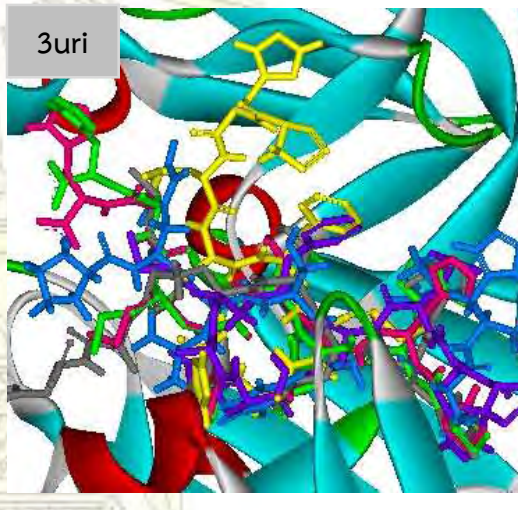
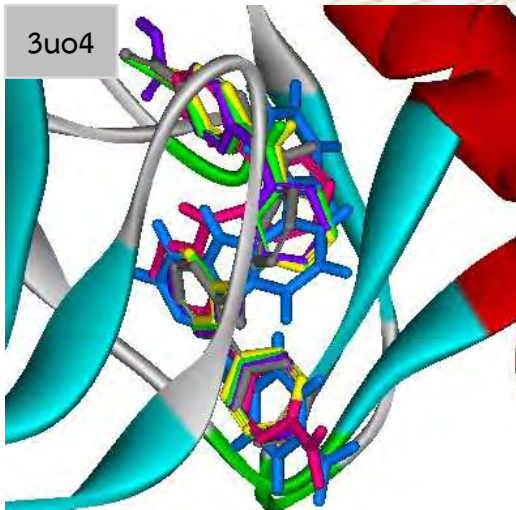
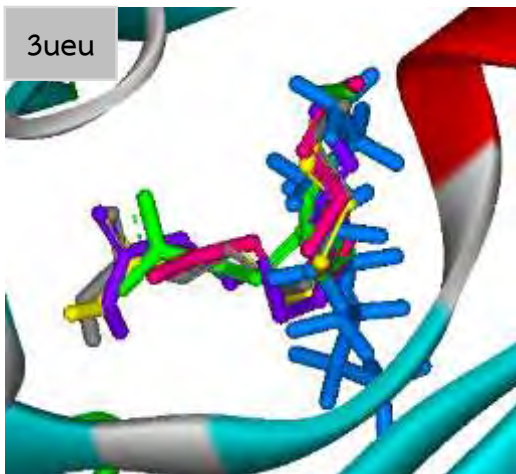


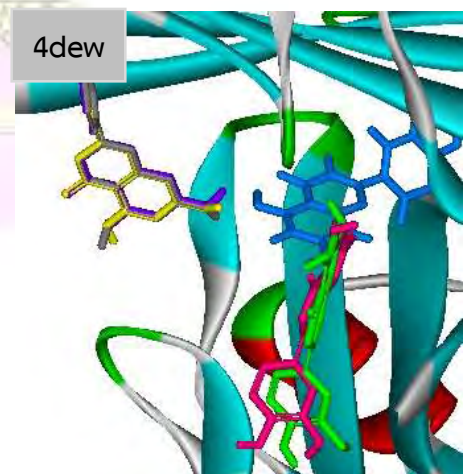
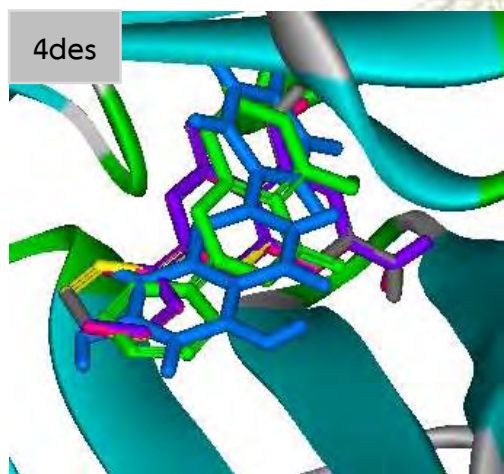
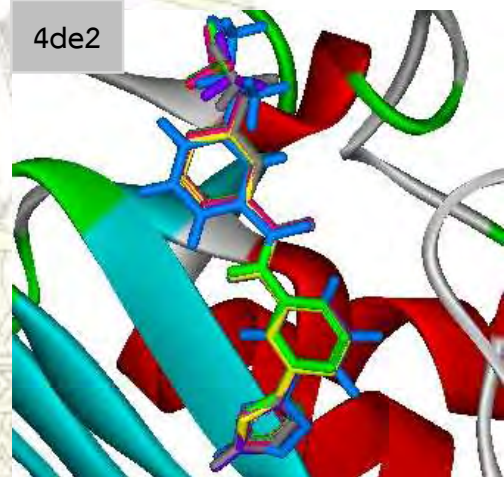
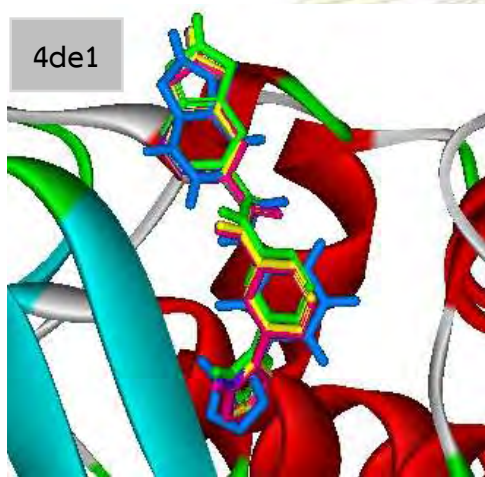
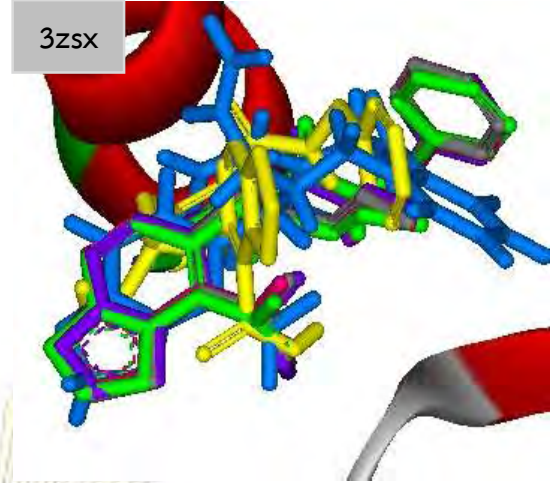
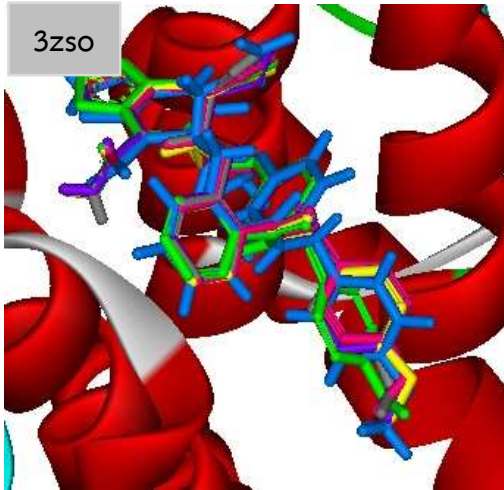


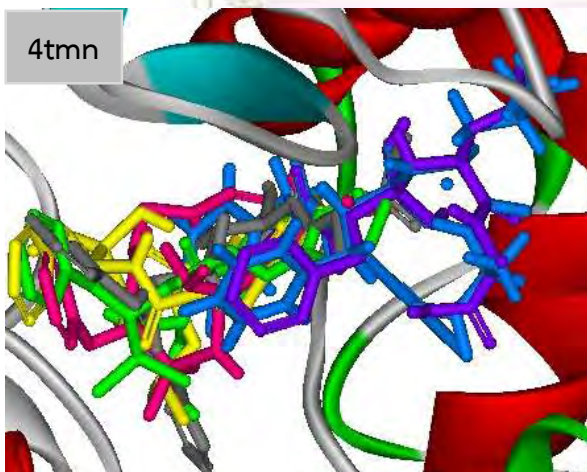
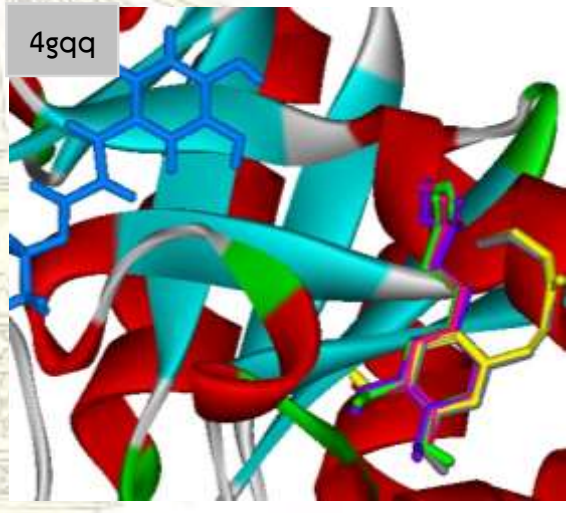
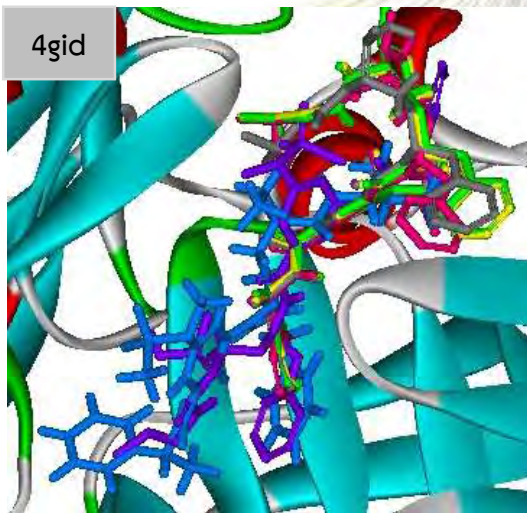
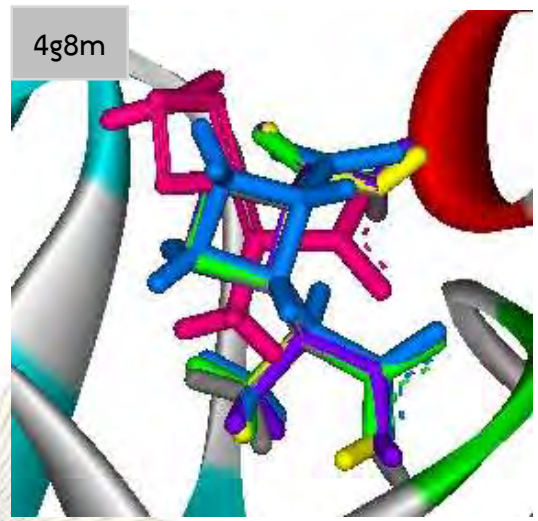
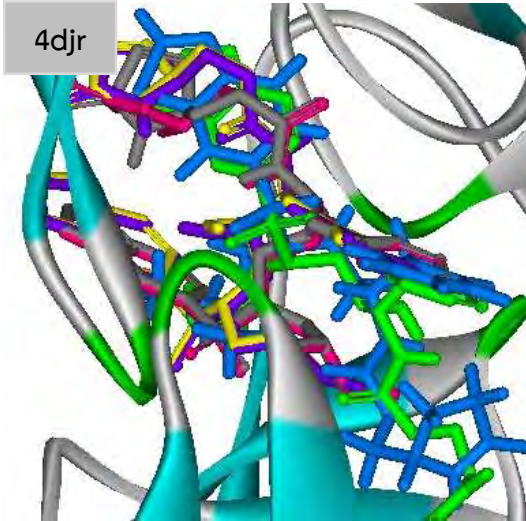












ตารางที่ 3 ค่า RMSD ในการเข้าจับระหว่างตัวรับและตัวยับยั้ง คำนวณโดยใช้ประจุ่มะตอม 5 ชนิดเทียบกับ
โครงสร้างทางเอกซเรย์

PDB code	PM7	Gasteiger	MMFF94	QEQ	QTPIE
1bcu	0.0004	0.0004	0.0004	0.0005	0.0005
1e66	0.0295	0.0313	0.0310	0.0284	0.0330
1f8b	1.6311	1.2950	1.2316	1.2785	1.2341
1f8c	1.2882	1.1733	1.1916	1.2545	1.2489
1f8d	0.3534	0.3639	1.2221	1.2293	1.2238
1gpk	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005
1h23	5.5619	5.5038	2.7800	5.1733	5.2919
1hfs	4.7498	4.2665	1.2445	0.9031	1.5349
1hnn	1.0298	0.9527	1.0636	1.0634	1.0642
1igj	1.0617	0.6143	0.6135	0.6101	0.6091
1jyq	4.9243	2.8492	3.9327	4.4046	4.3809
1kel	1.7190	1.4648	1.0904	1.5120	1.8495
1lbk	2.2490	1.4769	2.0918	1.8027	1.8422
1lol	1.4420	1.2921	1.2561	1.2955	1.3294
1loq	0.9311	0.9282	2.6886	2.6888	2.7000
1lor	1.6450	0.9513	0.3269	0.9511	0.3233
1mq6	1.5420	0.6722	1.1850	1.2241	1.1991
1n1m	0.7182	0.7186	0.7488	0.7467	0.7490
1n2v	1.8254	1.8198	1.8735	1.9814	1.8635
1nvq	0.5865	0.3952	0.9951	0.9759	0.3123
1os0	3.9430	3.5355	3.6589	3.7481	3.0817
1p1q	1.7650	1.3293	1.4825	1.4825	1.4823
1ps3	0.0468	0.0489	0.0489	0.0487	0.0486
1qi0	2.1360	2.0512	2.4277	2.4305	2.3557
1r5y	0.0007	0.0004	0.0006	0.0005	0.0005

PDB code	PM7	Gasteiger	MMFF94	QEQ	QTPIE
1u33	1.9119	0.9549	0.4598	0.3478	0.4589
1uto	0.2431	0.2895	0.2616	0.3014	0.2943
1vso	1.6357	1.4908	1.2346	1.2071	1.4015
1w3k	0.1853	0.1826	0.5498	0.1803	0.5412
1w3l	0.5149	0.5138	0.6920	0.6923	0.6930
1w4o	1.2068	0.1742	0.2601	1.0527	0.2500
1xd0	1.0518	0.4262	0.4225	0.4260	0.4263
1yc1	0.6895	0.5214	0.9358	0.9769	0.9615
1z95	1.0543	1.0586	1.0576	1.0569	1.0573
1zea	5.8203	3.9140	5.8040	6.0443	5.9973
2brb	0.3833	0.1789	0.1849	0.3840	0.1871
2cbj	1.5873	1.5859	2.0094	1.5796	1.5693
2cet	1.9647	2.1510	2.1489	2.1639	2.1614
2d3u	0.6861	0.9432	0.1674	0.1918	0.1923
2g70	0.8768	0.8750	0.8767	0.8772	0.8752
2gss	1.7986	1.8077	1.9428	1.9402	1.9412
2hb1	1.1065	1.3018	1.2496	1.2759	1.2199
2iwx	0.0005	0.0004	0.0005	0.0005	0.0005
2j78	1.6224	0.1025	0.0852	0.0862	0.0850
2jdm	0.2372	0.2432	0.2432	0.2440	0.2269
2jdu	0.1398	0.1200	0.1084	0.1546	0.1268
2jdy	0.7176	0.7173	0.7153	0.7151	0.7146
2obf	0.3171	0.2812	0.2650	0.3151	0.3136
2p4y	2.1054	1.6368	1.7147	1.9958	1.7241
2pcp	1.8193	2.1527	0.3574	0.3737	1.2080
2pq9	1.3862	1.1708	1.1696	1.1731	1.1789
2qbp	0.8252	1.0491	1.1672	1.1690	1.1602
2qbr	2.8799	2.8904	2.4514	2.4843	2.4903

PDB code	PM7	Gasteiger	MMFF94	QEQ	QTPIE
2qft	2.3773	0.4676	1.8237	1.9237	1.9238
2qmj	1.6149	1.3790	1.3875	1.3790	1.3802
2r23	1.7054	1.6102	1.8891	1.7637	1.6737
2v00	1.3986	0.7122	1.3953	1.3234	0.7419
2vl4	0.1182	0.1231	0.1231	0.1229	0.1232
2vo5	1.2610	0.9400	0.9404	0.7195	0.9407
2vot	1.4711	1.4755	1.4757	1.4899	1.5209
2vvn	1.1701	0.0784	0.0498	0.1161	0.0682
2vw5	0.2169	0.2200	0.2192	0.5409	0.5406
2w66	1.5544	0.1587	0.1567	0.7877	0.9882
2wbg	1.3250	1.3610	1.4681	1.4541	1.4297
2wca	2.0910	2.0330	2.3102	2.3080	2.2979
2weg	1.0655	1.1424	1.1391	1.1478	1.1499
2x00	0.2662	0.2561	0.2544	0.2538	0.2533
2x0y	0.2456	0.2960	0.3004	0.2972	0.2998
2x8z	0.3691	0.3850	0.7482	0.7614	0.7522
2xb8	0.2572	0.2586	0.2615	0.2656	0.2492
2xbv	0.7657	0.4236	0.6084	0.4559	0.6042
2xdl	0.6039	0.1918	0.6029	0.2329	0.5646
2xhm	0.9249	1.2380	1.2372	0.9340	0.9463
2xnb	1.8120	1.0175	1.0157	1.0209	1.0363
2xy9	5.1742	5.0000	4.7992	4.7840	4.7413
2xys	0.6254	0.5892	0.6773	0.6524	0.6591
2y5h	1.5528	1.3713	1.4010	1.5379	1.5604
2yge	0.4447	0.4410	0.4526	0.4521	0.4525
2yki	0.5426	1.7144	0.5549	1.9854	1.7932
2zcc	2.3714	2.5672	3.3729	3.3000	3.3424
2zcr	1.8669	1.9123	3.1789	3.3130	3.2197

PDB code	PM7	Gasteiger	MMFF94	QEQ	QTPIE
2zjw	2.9707	2.8045	2.7411	2.8460	2.9450
2zxd	0.0262	0.0266	0.0266	0.0266	0.0266
10gs	2.0000	3.0666	3.1719	1.4179	2.8047
3acw	1.0350	1.0310	1.0311	1.0312	1.0312
3ao4	1.3350	0.1280	0.1212	0.1253	0.1223
3b3s	1.9570	0.7050	0.8617	0.8660	0.7586
3b3w	1.4510	0.4180	1.0741	1.2933	1.2941
3b68	0.9160	0.6120	0.5826	0.5970	0.6073
3bfu	0.9210	0.9190	0.9231	0.9206	0.9230
3bkk	4.0390	3.6670	3.5926	3.6959	3.6931
3bpc	1.8980	2.2350	2.7833	2.0398	2.1916
3cft	0.6130	0.6170	0.4892	0.4922	0.4926
3cj2	1.7330	0.1970	0.1450	0.1882	0.1891
3coy	0.1690	0.2110	0.6401	0.6458	0.6475
3cyx	1.6820	0.4180	0.3986	0.4061	0.4027
3d4z	0.6280	0.3230	0.6078	0.0483	0.6085
3dd0	1.0010	0.8660	1.3344	1.3363	1.3356
3dxg	1.5710	1.7410	1.6484	1.6632	1.6637
3e93	2.6830	1.7410	0.0777	0.1061	0.0981
3ehy	1.2720	1.9030	1.9759	1.3536	1.9759
3ejr	1.9180	1.5040	1.2787	1.4693	1.4466
3f3a	1.1130	1.1120	0.9281	0.9248	0.9240
3f3c	0.8680	0.8680	0.2039	0.2158	0.2068
3f3e	1.0990	1.3950	1.0005	1.0004	1.0000
3f17	1.5860	1.8950	1.8676	1.8724	1.8804
3f80	1.1050	0.8630	1.2171	1.3805	1.4431
3fcq	1.8340	1.8540	0.9311	0.8616	0.8606
3fk1	0.9680	1.0670	1.7110	1.7042	1.7302

PDB code	PM7	Gasteiger	MMFF94	QEQ	QTPIE
3fv1	1.0680	0.1490	0.9670	0.9671	0.9667
3g0w	0.6920	0.1620	0.1411	0.1418	0.1426
3g2z	2.1685	2.2149	2.1712	2.2365	2.2341
3gbb	0.2090	0.5350	0.7184	0.7207	0.7216
3gcs	0.0910	0.1060	0.0877	0.0864	2.2275
3gnw	0.9120	0.2190	0.2358	0.2283	0.2247
3huc	1.2410	1.0470	1.0408	1.0466	1.0409
3i3b	0.1150	0.1170	0.1208	0.1188	0.1149
3imc	0.6060	0.6060	0.6067	0.6065	0.6069
3ivg	1.4860	1.5720	1.4686	1.5690	1.5703
3jvs	2.7830	2.6950	2.0458	2.0672	2.0665
3k5v	1.9720	1.9920	2.0641	2.0800	1.9340
3kgp	0.9910	0.7530	0.6050	0.7732	0.5964
3kv2	1.4000	1.4790	1.6741	1.7376	1.7198
3kwa	1.4190	1.6970	1.9869	1.9967	1.6341
3l3n	4.2620	4.2470	4.8324	4.6968	4.7508
3l4u	1.3730	2.1350	1.6759	1.8087	1.4331
3l4w	0.2950	0.1980	0.2951	0.3000	0.2973
3lka	0.7420	0.7690	0.7388	0.8034	0.7722
3mfv	0.9810	1.4820	1.7413	1.7625	1.8013
3mss	1.6740	1.3220	1.7682	1.7670	1.6988
3muz	1.8850	1.6450	0.2810	0.2815	0.2842
3myg	3.6847	3.5914	3.9548	4.1258	3.5948
3n7a	0.1460	1.7730	0.1252	0.1282	0.1279
3n86	0.8130	0.8460	0.7952	0.8078	0.7999
3nox	0.9330	0.1320	0.1232	0.1213	0.1314
3nq3	0.9690	0.9610	1.0843	1.0838	1.1131
3nw9	3.6280	3.3680	2.5289	3.3463	2.5326
3oe5	1.1810	0.6590	2.8186	0.2671	0.2661

PDB code	PM7	Gasteiger	MMFF94	QEQ	QTPIE
3ov1	1.6480	1.3270	2.3979	2.1107	2.5263
3owj	1.4685	1.5024	1.4895	1.6357	1.7511
3oxt	0.9040	0.7180	1.0418	0.6903	0.1732
3pe2	0.3150	0.3230	0.6736	0.1774	0.3061
3pww	1.5780	1.3690	1.3424	0.5346	1.3821
3pxf	1.0740	1.0780	1.0643	1.0679	1.0624
3s8o	2.1390	2.6210	2.8754	2.8610	2.9033
3su2	0.4440	0.4320	0.4597	0.4601	0.4502
3su3	0.7120	0.5780	0.5755	0.5757	0.5749
3su5	0.4830	2.5050	0.3628	0.3649	0.3617
3u9q	0.6480	0.9190	1.1813	0.9177	1.2029
3udh	0.0010	0.0010	0.0010	0.0010	0.0010
3ueu	1.7230	1.6610	2.0468	2.0453	1.8548
3uex	2.4620	1.8850	2.5766	1.8986	2.3911
3uo4	1.7570	1.2820	1.4557	1.2830	1.4311
3uri	5.2870	3.1260	4.9680	3.8438	4.4461
3vd4	1.9160	0.1410	0.1298	0.1220	0.1317
3vh9	0.2475	0.8514	0.2514	0.6584	0.3684
3zso	1.4680	1.0580	0.6138	0.5969	0.9167
3zsx	3.0490	2.9910	2.6997	3.3750	3.2291
4de1	0.5914	0.8456	0.7412	0.5987	0.6322
4de2	0.4480	0.4510	0.4756	0.3462	0.4289
4des	0.1510	0.1450	0.1529	0.1448	1.0899
4dew	2.1240	2.4550	2.4422	2.4274	2.4402
4djr	2.6650	1.5180	2.1886	2.1803	2.2122
4g8m	1.9650	0.8720	0.8629	0.8579	0.8620
4gid	4.0530	4.4290	4.3748	3.0426	4.4998
4gqq	4.8580	4.8410	4.9516	4.8666	4.9789
4tmn	3.9810	3.4250	3.7478	3.9553	3.7682

เอกสารอ้างอิง

1. Irwin, J. J.; Shoichet, K. B.; Mysinger, M. M.; Huang, N.; Colizzi, F.; Wassam, P.; Cao, Y. Automated Docking Screens: A Feasibility Study. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5712–5720.
2. Bikadi, Z.; Hazai, E. Application of the PM6 semi-empirical method to modeling proteins enhances docking accuracy of AutoDock. *J. Chem. Inf.* **2009**, *10*, 1-15.
3. Hou, X.; Du, J.; Zhang, J.; Du, L.; Fang, H.; Li, M. How to Improve Docking Accuracy of AutoDock4.2: A Case Study Using Different Electrostatic Potentials. *J. Chem. Inf. Model.* **2013**, *53*, 188–200.
4. Dutra, L. D.; Filho, A. M.; Rocha, B. G.; Freire, O. R.; Simas, M. A.; Stewart, J. P. Sparkle/PM7 Lanthanide Parameters for the Modeling of Complexes and Materials. *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 3333–3341.
5. Hostaš, J.; ezac, J.; Hobza, P. On the performance of the semiempirical quantum mechanical PM6 and PM7 methods for noncovalent interactions. *Chem.Phys.Lett.* **2013**, *568*, 161–166.
6. Korth, M.; Pitonak, M.; Rezac, J.; Hobza, P. A Transferable H-bonding Correction for Semiempirical Quantum-Chemical Methods. *J. Chem. Theory. Comput.* **2010**, *6*, 344-352.
7. Trott, O.; Olson, J. A. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *J. Comput. Chem.* **2010**, *31*, 455-461.
8. Tiwari, R.; Mahasen, K.; Pavlovicz, R.; Li, C.; Tjarks, W. Carborane Clusters in Computational Drug Design: A Comparative Docking Evaluation Using AutoDock, FlexX, Glide, and Surflex. *J. Chem. Inf. Model.* **2009**, *49*, 1581–1589.
9. Zhang, W.; Pei, J.; Lai, L. Computational Multi-target Drug Design. *J. Chem. Inf. Model.* **2017**, *10*, 1021-1055.
10. Wang, L.; Chen, J.; Voorhis, V. T. Systematic Parametrization of Polarizable Force Fields from Quantum Chemistry Data. *J. Chem. Theory. Comput.* **2013**, *9*, 452-460.
11. Zhang, Y.; Lin, Hai. Flexible-Boundary Quantum-Mechanical/Molecular-Mechanical Calculations: Partial Charge Transfer between the Quantum-Mechanical and Molecular-Mechanical Subsystems. *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 414-425.
12. Elokely, M. K.; Doerksen, J. R. Docking Challenge: Protein Sampling and Molecular Docking Performance. *J. Chem. Inf. Model.* **2013**, *53*, 1934–1945.
13. Quiroga, R.; Villarreal, A. M. Vinardo: A Scoring Function Based on Autodock Vina Improves Scoring, Docking, and Virtual Screening. *Journal. pone.* **2016**, *10*, 1371-1389.

14. Standard, M. J. Comparisons of Force Fields. *J. Chem.* **2015**, *37*, 380-383.
15. Docking (molecular). [https://en.wikipedia.org/wiki/Docking_\(molecular\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Docking_(molecular)) (accessed Mar 24, 2017).
16. Attie, D. A.; Raines, T. R. Analysis of Receptor-Ligand Interactions. *J. Chem. Ed.* **1995**, *72*, 2-7.
17. Zhu, H. IMPLEMENTATION AND APPLICATION OF THE MMFF94 FORCE FIELD. *Chem.Phys.Lett.* **2014**, *45*, 1-66.
18. Halgren, A. T. Merck Molecular Force Field. I. Basis, Form, Scope, Parameterization, and Performance of MMFF94*. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 490-519.
19. Kadantsev, S. E.; Boyd, G. P.; Daff, D. T.; Woo, K. T. Fast and Accurate Electrostatics in Metal Organic Frameworks with a Robust Charge Equilibration Parameterization for High-Throughput Virtual Screening of Gas Adsorption. *J. Phys. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 3056–3061.
20. Wilmer, E. C.; Kim, C. K.; Snurr, Q. R. An Extended Charge Equilibration Method. *J. Phys. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 2506–2511.
21. Rappe, K.; Casewit, J. C.; Colwell, S. K.; Goddard, A. W.; Skiff, M. W. UFF, a Full Periodic Table Force Field for Molecular Mechanics and Molecular Dynamics Simulations. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10024-10039.
22. Khoury, A. G.; Thompson, P. J.; Smadbeck, J.; Kieslich, A. C.; Floudas, A. C. Forcefield_PTMM: Ab Initio Charge and AMBER Forcefield Parameters for Frequently Occurring Post-Translational Modifications. *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 5653–5674.
23. Rappe, K. A.; Goddard, A. W. Charge Equilibration for Molecular Dynamics Simulations. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 3358-3363.
24. Chen, J.; Martinez, J. T. QTPIE: Charge transfer with polarization current equalization. A fluctuating charge model with correct asymptotics. *J. Phys. Chem. Lett.* **2007**, *438*, 315–320.
25. Jones, G.; Willett, P.; Robert, C.; Leach, R. A.; Taylor, R. Further Development of a Genetic Algorithm for Ligand Docking and Its Application to Screening Combinatorial Libraries. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *719*, 271-291.
26. Ercanli, T.; Boyd, B. D. Evaluation of Computational Chemistry Methods: Crystallographic and Cheminformatics Analysis of Aminothiazole Methoximes. *J. Chem. Inf. Model.* **2005**, *45*, 591-601.
27. Bryantsev, S. V.; Hay, P. B. Using the MMFF94 model to predict structures and energies for hydrogen-bonded urea–anion complexes. *J. Mol. Struct.* **2005**, *725*, 177–182.

28. Isegawa, M.; Fiedler, L.; Leverentz, R. H. Wang, Y.; Nachimuthu, S.; Gao, J.; Truhlar, G. D. Polarized Molecular Orbital Model Chemistry 3. The PMO Method Extended to Organic Chemistry. *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 33–45.
29. Yilmazer, D. N.; Korth, M. Comparison of Molecular Mechanics, Semi-Empirical Quantum Mechanical, and Density Functional Theory Methods for Scoring Protein–Ligand Interactions. *J. Phys. Chem.* **2013**, *117*, 8075–8084.
30. Trott, O. What is docking?. <https://dasher.wustl.edu/chem478/lectures/lecture-21.pdf> (accessed Apr 15, 2017).



ประวัติผู้ทำการวิจัย

นางสาวณัฐธิญา หลายวัฒนไพศาล เกิดเมื่อวันศุกร์ที่ 4 พฤศจิกายน พ.ศ. 2537 ที่โรงพยาบาลชลบุรี จังหวัดชลบุรี จบการศึกษาชั้นประถมศึกษาจากโรงเรียนกุลศิริศาสน์ จังหวัดชลบุรี จบการศึกษาชั้นมัธยมศึกษา แผนการเรียนวิทยาศาสตร์-คณิตศาสตร์ จากโรงเรียนชลกันยานุกูล จังหวัดชลบุรี ปัจจุบันกำลังศึกษาในระดับชั้นปริญญาตรี สาขาวิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ชั้นปีที่ 4

ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้ 225/186 หมู่ 8 ตำบลบ้านสวน อำเภอเมืองชลบุรี จังหวัดชลบุรี 20000 หรือสามารถติดต่อได้ทางอีเมล nattiyalaiwat@gmail.com

