



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ : การออกแบบเชิงโมเลกุลของวัสดุและยาโดยวิธีการทาง

คอมพิวเตอร์ : มุ่งเป้าหาสารยับยั้งไข้หวัดนก H5N1

**Computer Aided Molecular Design of Material and Drugs : Focus to
H5N1-Influenza Virus A Inhibitor**

โดย ศาสตราจารย์ สุพจน์ หารหนองบัว

เสร็จโครงการ 19 กรกฎาคม 2552

การออกแบบเชิงโมเลกุลของวัสดุและยาโดยวิธีการทางคอมพิวเตอร์

สุพจน์ หารหนองบัว ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ 10330

งานวิจัยตามโครงการนี้ประกอบด้วย 3 ส่วน คือ Biological Science, Material Science และการพัฒนากำลังคนด้านเคมีคอมพิวเตอร์

Biological Science

งานส่วนนี้มุ่งที่ไวรัส 2 ชนิด คือ ไวรัสสาเหตุของโรคเอดส์ (HIV-1) และโรคไข้หวัดใหญ่ โดยใน HIV-1 เป็นงานต่อเนื่องจากโครงการในระยะที่ 1 ในการศึกษาความเป็นไปได้ในการใช้สารกลุ่มอนุพันธ์ของ C_{60} เพื่อยับยั้งการทำงานของเอนไซม์โปรตีเอส (HIV-1 PR) ด้วยวิธีพลวัตเชิงโมเลกุล (MD) โดยให้ข้อมูลในรูปแบบของอันตรกิริยาระหว่างสารยับยั้งกับเอนไซม์เป้าหมายและพลังงานเสรีกีดกัน (ΔG_{int}) ซึ่งสามารถทำนายว่าอนุพันธ์ใดมีความเป็นไปได้สูงในการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ HIV-1 PR และยังใช้วิธี molecular docking ในการคัดกรองสารยับยั้ง HIV-1 PR จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ นอกจากนี้ได้พัฒนาวิธีการเพื่อให้ได้ค่า ΔG_{int} ที่ถูกต้องแม่นยำมากขึ้นและสอดคล้องกับค่า ΔG_{int} ที่ได้จากการทดลอง

สำหรับไวรัสไข้หวัดใหญ่นั้น เน้นศึกษาการออกฤทธิ์ของยาใช้ในการรักษาอยู่ในปัจจุบันในการยับยั้งการทำงานของตำแหน่งนิวรามินิเดส (NA) และ M2 โดยใช้วิธี MD ซึ่งได้วิเคราะห์ผลในรูปแบบของอันตรกิริยาระหว่างสารยับยั้งกับเอนไซม์พันธะไฮโดรเจน พลังงาน ΔG_{int} รวมถึงการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเอนไซม์ทั้งชนิดปกติและชนิดกลายพันธุ์ ซึ่งค่า ΔG_{int} ที่คำนวณได้ มีค่าสอดคล้องกับค่า ΔG_{int} และ K_i ที่ได้จากการทดลองเป็นอย่างดี สำหรับเอนไซม์ฮีแมกกลูตินิน (HA) นั้นได้ศึกษากระบวนการกีดกันอย่างจำเพาะเจาะจงของไวรัสสายพันธุ์ต่างๆ กับพื้นผิวเซลล์ของ host และยังสามารถอธิบายได้ว่าทำไม HA ชนิดรุนแรง (high pathogenic H5) ของไข้หวัดนกจึงถูกคัดโดยเอนไซม์ฟูริน ได้ง่ายกว่า H5 แบบอื่นหรือ HA อื่นๆ จากการใช้วิธี QMMM ที่มีความถูกต้องสูง จึงให้ข้อมูลกลไกการตัดและพลังงานกีดกันที่สอดคล้องกับค่า ΔG_{int} ที่ได้จากการทดลอง นอกจากนี้ยังได้ทำนายโครงสร้าง 3 มิติของ NA, HA และ M2 ของไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ 2009 ที่ระบาดอย่างรุนแรงไปทั่วโลกและได้อธิบายความสามารถในการออกฤทธิ์ของยาที่มีฟลูและยาในกลุ่มอะคามาเนตต่อการรักษาผู้ติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ 2009 รวมถึงการทำนายการกลายพันธุ์ของ NA ที่ก่อให้เกิดการดื้อยาที่มีฟลูได้ในอนาคตอีกด้วย

Material Science

ได้ศึกษาการกีดกันและการแพร่ของ guest molecular ในซีโอไลต์ และอีกส่วนหนึ่งมุ่งศึกษาไปที่สารที่มีรูพรุน ในกลุ่ม Metal organic Framework (MOF) โดยเน้นการใช้ MOF ในด้านปิโตรเลียมและปิโตรเคมี และด้านการนำ MOF มาใช้ประโยชน์ในการเก็บก๊าซไฮโดรคาร์บอน หรือใช้ในการดูดซับก๊าซ CO_2 เพื่อลดปัญหาสภาวะแวดล้อม ผลการศึกษาทำให้ทราบตำแหน่งของการกีดกันของก๊าซแต่ละชนิดภายในโพรงของ MOF พร้อมทั้งให้ข้อมูลการวางตัวรวมถึงพลังงานการกีดกันของก๊าซแต่ละชนิดที่แต่ละตำแหน่งการกีดกันภายในโพรง

การพัฒนากำลังคนด้านเคมีคอมพิวเตอร์

กิจกรรมการสร้างเสริมความเข้มแข็งให้กับประชาคมวิจัยด้านเคมีคอมพิวเตอร์ของประเทศไทย ได้แก่ i) Summer school ด้านเคมีคอมพิวเตอร์ เป้าหมายเพื่อให้บัณฑิตนักศึกษานี้ซึ่งมีกว่า 100 คน จากทั่วประเทศได้รับการยกระดับความรู้พื้นฐานทั้งภาคทฤษฎีและปฏิบัติได้ไปพร้อมๆ กัน โดยมีคณาจารย์ในสาขานี้จากทั่วประเทศและ/หรือเชิญผู้เชี่ยวชาญจากต่างประเทศมาร่วมกันเป็นวิทยากร ii) Annual Symposium ซึ่งเป็นการประชุมวิชาการประจำปีด้านเคมีและวิศวกรรมคอมพิวเตอร์ระดับประเทศ โดยในแต่ละปีจะมีผู้เข้าร่วมประชุม 100-200 คน

ผลผลิตจากโครงการ

ผลผลิตที่เกิดจากงานวิจัยนี้ในระหว่าง 3 ปีของโครงการ ประกอบด้วย บทความตีพิมพ์ในวารสารวิจัยที่มี impact factor (IF) 27 เรื่อง มีค่า IF (สำหรับปี 2010) รวม 75.795 นักวิจัยรุ่นใหม่และรุ่นกลางในโครงการ 25 คน นิสิตที่สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาโท 3 คน ปริญญาเอก 3 คน นอกจากนี้ผลงานวิจัยในระหว่าง 3 ปี ยังได้ไปนำเสนอในที่ประชุมวิชาการทั้งในระดับชาติและนานาชาติจำนวน 15 ครั้ง (แบบโปสเตอร์ 8 ครั้ง บรรยายรับเชิญ 3 ครั้ง และบรรยายนำ 4 ครั้ง) จัดและร่วมจัด summer school 3 ครั้ง และประชุมวิชาการ (นอกเหนือจากการประชุมประจำปี) 3 ครั้ง

Computer Aided Molecular Design of Materials and Drugs

Supot Hannongbua

Chemistry Department, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

The project under the TRF senior researcher scholar contains three parts of research activities, biological science, material science and human resource development.

Biological Science

The propose of this work aims at the HIV-1 and influenza viruses. At HIV-1, molecular dynamics (MD) simulations were applied on the C₆₀ derivatives binding to the catalytic pocket of HIV-1 protease with aiming to find the new potent inhibitor. Based on, the fundamental data of drug-target interactions and binding free energy (ΔG_{bind}), the selected C₆₀ derivatives were proposed as the new anti-HIV agents. At this target, a large set of natural product was screened by docking procedure to discover the bioactive compounds against the HIV-1 protease. Besides, we focused at the method development on the ΔG_{bind} calculation with higher accuracy and in good agreement with IC_{50} from experimental data.

For influenza, the MD simulations were used to investigate the inhibitory activity and mechanism of the available anti-influenza drugs toward the neuraminidase (NA) and M2 of H5N1 virus. The results were analyzed in terms of drug binding, hydrogen bond interaction and ΔG_{bind} as well as the structural change between wild-type and mutant strains. It was found that the calculated ΔG_{bind} values were in correspondence with the experimental IC_{50} and K_i values. At hemagglutinin (HA), the binding specificity between different HA strains and host cell surface was studied. In addition, the investigation on the three HA cleavage loops (high pathogenic H5, and low pathogenic H5 and H3) binding inside the furin protease was carried out using MD simulations. The mechanism details on cleavage process between H5 and furin were further studied by higher accuracy method, QM/MM. The evaluated energy barrier agreed well with experimental k_{cat} . Moreover, the 3D structures of NA, HA and M2 of influenza A H1N1-2009 were built by homology modeling, where the inhibitory activities of oseltamivir and adamantane drugs were calculated. At last, the oseltamivir efficiency against the probable H1N1-2009 mutants was predicted.

Material Science

The adsorption and diffusion behaviors of guest molecules in zeolites were investigated. These behaviors of guest molecules in metal organic framework (MOF) are now focused for the petrochemical applications. MOF can be used not only for the hydrocarbon storage and also for carbon dioxide adsorption in order to reduce the environmental problem. The results show the adsorption sites of gases in the pores of MOF, including their arrangement and adsorption energy.

Human Resource Development

To create human capacity as well as to transfer methodological know-how from central to other Universities, two activities were organized annually, *i*) **Summer school**: focused to promote and encourage young generation (more than 100 students each year) to learn and practice more detailed basic and new knowledge from senior researchers in the field of theoretical chemistry both from Thailand and outside and *ii*) **Annual Symposium**: aimed to get together among researchers in the group as well as those in related fields (100-200 participants each year) in order to present progress reports and exchanges their research experiences.

Outputs

During 3 years of this research grants, the following outputs were achieved: 27 papers in international journals with the total impact factor (IF 2010) of 75.795; 25 young and mid-career researchers; 3 M.Sc. students; 2 15 contributions in the national and international conferences (8 posters, 3 invited lecturers and 2 plenary 2lecturers) and organize and/or co-organize 3 summers school and 3 annual meeting).

บทสรุปผู้บริหาร
ทุนเมธีวิจัยอาวุโส (2549-2552)

**โครงการ: การออกแบบเชิงโมเลกุลของวัสดุและยาโดยวิธีการทางคอมพิวเตอร์: มุ่งเป้าหาสารยับยั้งไข้หวัด
นก H5N1**

โครงการในระยะที่ 2 (2549-2552) งานวิจัยและกิจกรรมที่เกี่ยวข้องยังคงเป็น 3 กลุ่ม แต่เนื่องจากเกิดการอุบัติของเชื้อไข้หวัดนก H5N1 และไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ 2009 ขึ้นทั่วโลก ดังนั้นงานวิจัยส่วนใหญ่จึงได้เน้นหนักไปที่เชื้อไวรัสทั้ง 2 ชนิดส่วนงานอื่นๆยังคงต่อเนื่องจากระยะที่ 1 แต่ลดปริมาณลง ซึ่งงานใน 3 กลุ่มบทสรุปได้ดังนี้

1. Biological Science งานส่วนหนึ่งยังคงต่อเนื่อง HIV-1 ส่วนที่เป็นงานหลักมุ่งที่ความเข้าใจการทำงานของยาสำหรับไข้หวัดนก H5N1 และไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ 2009
2. Material Science จะปรับเปลี่ยนจากซีโอไลต์ที่ศึกษาในระยะที่ 1 ไปให้ความสำคัญกับวัสดุที่เป็นวิวัฒนาการไปจากซีโอไลต์ แต่มีสมบัติที่โดดเด่นกว่าซีโอไลต์ คือ Metal Organic Frameworks (MOF) ซึ่งประเด็นยังมุ่งที่สมบัติพื้นฐานเพื่อการนำไปใช้ประโยชน์ในการกักเก็บก๊าซ (gas storage)
3. การสร้างทีมวิจัยและประชาคมวิจัยด้านเคมีคอมพิวเตอร์ของประเทศไทย

โดยพอสรุปงานใน 3 กลุ่มได้ดังนี้

1. Biological Science

1.1.งานด้าน HIV

ยังคงต่อเนื่องจากโครงการในระยะที่ 1 โดยงานที่ทำต่อเนื่องมาได้แก่ การศึกษาความเป็นไปได้ในการใช้สารกลุ่มอนุพันธ์(derivative) ของ C_{60} ในการยับยั้งไวรัส HIV-1 ที่เอนไซม์ Protease ซึ่งผลการศึกษาโดยวิธีพลวัตเชิงโมเลกุล(Molecular Dynamics simulation) สามารถให้ข้อมูลในรูปของแรงกระทำระหว่างสารกลุ่มดังกล่าวกับ HIV-1 Protease รวมถึงค่า Binding free energy ซึ่งสามารถทำนายว่าอนุพันธ์ใดของ C_{60} มีความเป็นไปได้สูงในการยับยั้งการทำงานของ HIV-1 Protease

การคัดกรองหาสารยับยั้งจาก Natural Products พร้อมทำนายและเสนอแนะสารที่น่าจะมีประสิทธิภาพในการยับยั้ง HIV-1 Protease โดยวิธี Molecular Docking ก็เป็นงานต่อเนื่องจากโครงการในระยะที่ 1

อีกส่วนของงานที่ถือว่าประสบผลสำเร็จคือการพัฒนาวิธีการเพื่อให้ได้ค่า Bonding free energy ซึ่งเป็นที่ยอมรับโดยทั่วไปว่าสามารถเปรียบเทียบได้กับค่า IC_{50} ที่ได้จากการทดลอง ซึ่งการศึกษานี้ได้เสนอแนวทางที่ทำให้ผลการคำนวณที่ถูกต้องมากขึ้น

1.2. งานด้านไข้หวัดนก H5N1 และไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ H1N1 2009

งานวิจัยในกลุ่มนี้มุ่งที่การทำงานของยาที่เอนไซม์เป้าหมายคือ Neuraminidase และ M2-protein channel และมุ่งที่การยึดเกาะของไวรัสเข้าสู่ Host cell โดยใช้เอนไซม์ Hemagglutinin สำหรับทั้ง Wild Type และ Mutant type ของไวรัสทั้ง 2 ชนิด ซึ่งผลการศึกษสามารถสรุปได้โดยย่อดังนี้

1.2.1. การทำงานของยาที่เอนไซม์ Neuraminidase

การศึกษามุ่งที่การตอบคำถามที่ว่ายาที่ใช้อยู่ทั่วไปซึ่งได้แก่ Oseltamivir (Tamiflu), Zanamivir (Relenza) และ Peramivir ยังสามารถใช้ได้กับไวรัสไข้หวัดนก H5N1 และไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ 2009 H1N1 ได้หรือไม่ ซึ่งผลจากการศึกษาพบว่ายา Tamiflu ซึ่งออกแบบมาโดยใช้เอนไซม์ Neuraminidase ชนิด N2 นั้นมีขนาดไม่เหมาะสมนักกับ Active site ของเอนไซม์ N1 ของไวรัสทั้ง 2 ชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง หมู่ $-OCH_2Et_2$ มีความยาวมากเกินไป ทำให้มีผลต่อแรงกระทำกับกรดอะมิโนโดยรอบเพื่อสร้าง Hydrophobic pocket ขึ้นเพื่อให้ยาทำงานได้ นอกจากนี้ยังชี้และเปรียบเทียบให้เห็นการทำงานของยาทั้ง 3 ชนิดว่ามีความเหมือนและต่างกันอย่างไร แรงกระทำหรือพันธะไฮโดรเจนในบริเวณใดหายไปหรือสร้างขึ้นมาใหม่อย่างไร

การศึกษการทำงานของยาเมื่อไวรัสเกิดการคือยาแต่ละชนิดพบว่า การเกิด mutation ของเอนไซม์ NA ชนิด H274Y และ N294S ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ Catalytic pocket ของเอนไซม์ N1 และส่งผลต่อโครงสร้างของยาอย่างไร ทั้งในด้านการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและการเปลี่ยนแปลงแรงยึดเหนี่ยวผ่านพันธะไฮโดรเจนและแรงยึดเหนี่ยวผ่าน Hydrophobic group ของยา รวมไปถึงการเพิ่มและลดจำนวนของโมเลกุลของน้ำที่แทรกเข้ามาแทนที่โดยรอบโมเลกุลยา ซึ่งพบว่า Solvation effects ก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีความสำคัญต่อการทำงานของยา

การศึกษาด้านการกลายพันธุ์ทำให้เห็นวิวัฒนาการของไวรัสจากไข้หวัดนก H5N1 ไปเป็นไข้หวัดสายพันธุ์ใหม่ 2009 โดยเห็นชัดว่ามีการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนเพียงตำแหน่งเดียวคือที่ตำแหน่ง 347 โดยเปลี่ยนจาก tyrosine (Y) เป็น asparagine (N) ซึ่งหลังจากมีการตรวจพบไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ 2009 เพียง 10 วัน กลุ่มวิจัยสามารถทำนายได้ว่ายา Tamiflu จะยังคงใช้ได้ผล และในอีกเพียง 3 วันทำการผลการวิจัยก็ได้รับการยอมรับให้ตีพิมพ์และปรากฏในปรกหน้าของวารสาร BBRC (Biochemical and Biophysical Research Communications, 385, 390-394.2009.)

1.2.2 การทำงานของเอนไซม์ M2 Protein channel

การศึกษามุ่งที่การทำงานของยา Amantadine และ Rimantadines ซึ่งใช้การยับยั้งการส่งโปรตอนผ่าน M2-Protein channel โดยผลการศึกษาชี้ให้เห็นกลไกการทำงานของยาทั้ง 2 ชนิดในการในการยับยั้งหรือการปิดช่อง M2-Protein ไม่ให้โมเลกุลของน้ำเคลื่อนที่ผ่านได้ ซึ่งหมายถึงการยับยั้งไม่ให้เกิด Proton transfer ผ่านช่อง M2-protein ได้ ผลที่ได้ในรูปของการยึดเกาะโดยเฉพาะอย่างยิ่งในบริเวณ

Histidine gate ซึ่งมีหน้าที่ปิด-เปิดให้น้ำผ่านเข้าออกเซลล์ สามารถให้คำอธิบายที่ชัดเจนได้ว่าเกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างไรในแต่ละ Protonation state ของ M2-protein นอกจากนี้ยังสามารถแสดงให้เห็นการเปลี่ยนแปลงการยึดเกาะที่เป็นสาเหตุให้ยาไม่สามารถทำงานได้เมื่อเกิดการกลายพันธุ์ขึ้น โดยผลการศึกษาครอบคลุมทั้งไข้หวัดนก H5N1 และไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ H1N1 2009

1.2.3. การทำงานของเอนไซม์ Hemagglutinin

เอนไซม์ Hemagglutinin ของไวรัสทำหน้าที่ยึดเกาะกับ sialic acid ของ Host cell เพื่อนำไวรัสเข้าสู่ Host cell ซึ่งนับเป็นเอนไซม์แรกที่ทำหน้าที่ในการควบคุมการติดเชื้อ โดยถึงปัจจุบันยังไม่มียาชนิดใดที่ใช้ยับยั้งที่ตำแหน่งเอนไซม์นี้เลย

การศึกษาค้นคว้าตามโครงการนี้มุ่งที่ความเข้าใจการยึดเกาะของไวรัสกับ Substrate ของ Host Cell ซึ่งได้แก่ Sialic acid ที่ต่ออยู่กับน้ำตาล Galactose ผลการศึกษาทำให้เข้าใจกลไกการยึดเกาะนอกจากนี้ยังสามารถอธิบายได้ว่าทำไม Hemagglutinin H5 ของไข้หวัดนก H5N1 จึงถูกตัด (Cleave) โดยเอนไซม์ Furin ได้มากกว่า H5 อื่นหรือ H อื่นได้ถึง 5 เท่า (การถูกตัดได้ง่าย จะทำให้เข้าสู่ร่างกายได้ง่าย) นอกจากนี้การใช้เทคนิคการคำนวณที่มีความถูกต้องสูง QM/MM ยังสามารถให้ข้อมูลกลไกการตัด พร้อมพลังงานกีดกัน (energy barrier) ในกลไกการตัดนี้ ซึ่งผลที่ได้สอดคล้องกับผลการทดลองเป็นอย่างดี

การศึกษาค้นคว้าให้ถึงวิวัฒนาการจากไข้หวัดนก H5N1 ไปเป็นไข้หวัดสายพันธุ์ใหม่ 2009 ว่าเกิดการเปลี่ยนแปลงใดขึ้นในบริเวณ Catalytic site ของเอนไซม์ Hemagglutinin และการเปลี่ยนแปลงนี้มีผลต่อการยึดเกาะกับ substrate ของ Host cell อย่างไร

1.3. ด้าน SARS และ DNA

งานด้าน Biological science ส่วนหนึ่งที่ยังคงต่อเนื่องจากระยะที่ 1 คือการทำงานของยาในการยับยั้งการทำงานของไวรัสโรค SARS

2. Material Science

เนื่องจากงานวิจัยหลักมุ่งไปที่งานด้าน Biological science ดังนั้นงานในกลุ่มนี้ส่วนยังศึกษาการยึดเกาะและการแพร่ของ guest molecular ในซีโอไลต์ และอีกส่วนหนึ่งมุ่งไปที่ Microprocess materials ในกลุ่ม MOF (Metal organic Framework) ซึ่งผลการศึกษาจะมุ่งที่การใช้ MOF ในด้านปิโตรเลียมและปิโตรเคมี และด้านการนำ MOF มาใช้ประโยชน์ในการเก็บก๊าซไฮโดรคาร์บอนหรือใช้ในการดูดซับก๊าซ CO₂ เพื่อลดปัญหาสภาวะแวดล้อม

ผลการศึกษาทำให้ทราบตำแหน่งของการยึดเกาะของก๊าซแต่ละชนิดภายในโพรงของ MOF พร้อมทั้งให้ข้อมูลการวางตัวรวมถึงพลังงานการยึดเกาะของก๊าซแต่ละชนิดที่แต่ละ Binding site ภายในโพรง

3.การสร้างทีมวิจัยและประชาคมวิจัยด้านเคมีคอมพิวเตอร์ของประเทศไทย

งานการสร้างทีมวิจัยและการสร้างทีมวิจัย เป็นงานต่อเนื่องจากโครงการในระยะที่ 1 โดยเฉพาะอย่างยิ่งการสร้างความเข้มแข็งให้กับประชาคมวิจัยด้านเคมีคอมพิวเตอร์ของประเทศไทย ยังมุ่งที่ 2 กิจกรรมดังนี้

3.1 Annual Symposium on Computational Science and Engineering (ANSCSE)

เป็นการประชุมวิชาการระดับชาติ เพื่อนำเสนอผลงานวิจัยที่นิสิตระดับปริญญาโท-เอก ได้มานำเสนอผลงานเป็นภาษาอังกฤษ โดยมีคณาจารย์ด้านวิทยาศาสตร์คอมพิวเตอร์และวิศวะคอมพิวเตอร์จากทั่วประเทศเป็นผู้คอยให้ข้อเสนอแนะและให้คำแนะนำ ทั้งนี้ในแต่ละปีจะมีผู้เข้าร่วมประชุม 100-200 คน และมีการเชิญผู้เชี่ยวชาญจากต่างประเทศเป็นผู้บรรยาย

3.2 Thai Summer School of Computational Chemistry (TS₂C₂)

เป็นการรวมพลของคณาจารย์ด้านเคมีคำนวณทั่วประเทศ เพื่อทำหน้าที่เป็นวิทยากรบรรยายในหัวข้อที่เป็นทฤษฎีเชิงลึก เพื่อเพิ่มความรู้พื้นฐานให้กับนิสิตระดับปริญญาโท-เอกจากทุกมหาวิทยาลัยทั่วประเทศ ที่ทำและกำลังจะเริ่มทำวิจัยในด้านนี้ ซึ่งโดยทั่วไปมีนิสิตนักศึกษาด้านเคมีคอมพิวเตอร์ประมาณ 100 คน เข้าร่วม summer school และในบางปี ก็จะเชิญวิทยากรที่เชี่ยวชาญในทฤษฎีแต่ละเรื่องมาเป็นวิทยากรซึ่งกิจกรรมจะมีทั้งการบรรยาย การแบ่งห้องเพื่อคิวและซักถามโดยมีคณาจารย์จากทั่วประเทศร่วมเป็น tutor นอกจากนี้ก็จะมีฝึกปฏิบัติการจริง เพื่อเสริมทักษะด้านการคำนวณให้กับนิสิต-นักศึกษา ลักษณะการจัดจะเป็นรูปแบบมาตรฐาน Summer school ที่จัดอยู่ในหลาย ๆ ประเทศ วัตถุประสงค์สำคัญคือ เพื่อให้บัณฑิต-นักศึกษาจากทุกมหาวิทยาลัยทั่วประเทศได้ติดตามและก้าวหน้าความรู้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งทฤษฎีใหม่ ๆ ที่พัฒนาขึ้นและเปลี่ยนแปลงไปในแต่ละปี

ผลผลิตจากโครงการวิจัย

- ❖ บทความตีพิมพ์ในวารสารวิจัยที่มี Impact Factor จำนวน 27 เรื่อง มีค่า Impact Factor(2010) รวมเท่ากับ 75.795
- ❖ นักวิจัยในทีมจำนวน 25 คน จาก 8 มหาวิทยาลัย
- ❖ นิสิตระดับปริญญาโทจำนวน 3 คน ปริญญาเอก 2 คน
- ❖ เข้าร่วมประชุมวิชาการระดับชาติและนานาชาติ 15 ครั้ง ประกอบด้วยการนำเสนอผลงานแบบโปสเตอร์ 8 ครั้ง แบบปากเปล่า 3 ครั้ง ซึ่งแยกเป็น invited lecture 2 ครั้ง และเป็น Plenary Lecture 2 ครั้ง
- ❖ จัดประชุมและร่วมจัดประชุม ANSCSE 3 ครั้ง และ TS₂C₂ 3 ครั้ง

Output ในโครงการ 2549-2552

1. Aruksakunwong, O., Malaisree, M., Decha, P., Sompornpisut, P., Parasuk, V., Pianwanit, S. and Hannongbua, S. "On the Lower Susceptibility of Oseltamivir to Influenza Neuramini Subtype N1 than to in N2 and N9", *Biophysical*, 92, 798 (2006).
2. Aruksakulwong, O., Promsri, S., Wittayanarakul, K., Nimmanpipug, P., Lee, V. S., Wijitkosoom, A., Sompornpisut, P. and Hannongbua, S*. "Cuurently Developed HIV-1 Protease Inhibitos", *Current Computer-Aided Drug Design*, 3, 201-213(2007). (IF= 1.680)
3. Malaisree, M., Rungrotmongkul, T., Decha, P., Intharathap, P., Aruksakunwong, O. and Hannongbua, S. "Understanding of Known Drug-Target Interaction in the Catalytic Pocket of Neuraminidase Subtype N₁" *PROTEINS: Structure Function and Bioinformatics*, 71, 1908(2008).
4. Siriwong, K., Chuichay, P., Saen-oon, S., Suparpprom, C., Vilaivan, T. and Hannongbua, S., "Insight into the Higher Stability of Pyrrolidinyl Peptide Nucleic Acid Binding to DNA than the DNA • DNA Duplex." *Biochem Bioph Res Co*, 372, 765(2008).
5. Decha, P., Rungrotmongkul, T., Intharathap, P., Malaisree, M., Aruksakunwong, O., Laohpongspaisan, J., Parasuk, V., Sompornpisut, P., Pianwanit, S., Kokpol, S. and Hannongbua, S. "Source of High Pathogenicity of an Avian influenza virus H5N1: Why H5 is Better Cleaved by Furin" *Biophys J*, 95, 128(2008).
6. Nukoolkarn, V., Lee, S.V., Malaisree, M., Aruksakulwong, O. and Hannongbua, S. "Molecular Dynamic Simulations Analysis of Ritronavir and Lopinavir as SARS-CoV3CL^{pro} Inhibitor" *J. Theoretical Biology*, 254, 861(2008).
7. Pinsook, U., Scheicher, R. H., Ahuja, R. and Hannongbua, S. " Internal vibrations of Li(NH₃)₄⁺ complexes." *J. Phys. Chem. A*, 112, 5323(2008).
8. Pianwanit, A., Kritayakornupong, C., Vongachariya, A., Selphusit, N., Ploymeerusmee, T., Remsungnen, T., Nuntasri, D., Fritzsche, S. and Hannongbua, S. "The Optimal Binding Sites of CH₄ and CO₂ Molecules on the Metal-Organic Framework MOF-5: ONIOM Calculations" *Chem Phys*, 349, 77(2008).

9. Loiraungsin, A., Fritzsche, S. and Hannongbua, S. "An alternative approach for ab initio fitted potentials The *n*-pentane/silicalite-1 system" *Chemical Physics*, 344, 1(2008).
10. Intharathep, P., Laohpongspaisan, J., Rungrotmongkol, T., Loiraungsin, A., Malaisree, M., Decha, P., Aruksakunwong, O., Chuenpennit, K., Kaiyawet, N., Sompornpisut, P., Pianwanit, S. and Hannongbua, S. "How Amantadine and Rimantadine Inhibit Water transportation in the M2 Protein Channel". *J.MOL.GRAPH. MODEL.*, 27 342(2008).
11. Rungrotmongkol, T., Decha, P., Sompornpisut, P., Malaisree, M., Intharathep, P., Nunthaboot, N., Udommaneethanakit, T., Aruksakunwong, O., Hannongbua, S. "Combined QM/MM mechanistic study of the acylation process in furin complexed with the H5N1 avian influenza virus hemagglutinin's cleavage site". *Proteins*. 76, 62-71(2008).
12. Siri Wong, K. and Voityuk A. A "*TT* Stack structure and hole transfer couplings in DNA hairpins and DNA. A combined QM/MD study" *Journal of Physical Chemistry B*, 112, 818(2008).
13. Tongraar, A* and Hannongbua, S. "Solvation structure and dynamics of ammonium(NH_4^+) in liquid ammonia studied by HF/MM and B3LYP/MM molecular dynamics simulations." *J. Phys. Chem. B* 112, 885(2008). (IF= 3.471)
14. Laohpongspaisan, C., Rungrotmongkol, T., Intharathep, P., Malaisree, M., Decha, P., Aruksakunwong, O., Sompornpisut, P. and Hannongbua, S. "Why amantadine loses its functions in MT-M2 of Influenza A: MD Simulations" 49, 847-852(2009).
15. Laiwattanapaisa, W., Kunanuvat, U., Intharachuti, W., Chinvongamorn, C., Hannongbua, S. and Chailapakul, O. "Simple sequential injection analysis system for rapid determination of microalbuminuria" *Talanta*, 79, 1104, 2009.
16. Nimmanpipug, P., Lee, V. S.; Wolschann, Peter; Hannongbua, S. "Litchi Chinensis- derived terpenoid as anti-HIV-1 protease agent: Structural design from molecular dynamics simulations" *Molecular Simulation*, 35, 673-680(2009).
17. Rungrotmongkol, T., Udommaneethanakit, T., Malaisree, M., Nunthaboot, N., Intharathep, P., Sompornpisut, P. Hannongbua, S*. "How does each substituent

functional group of oseltamivir lose its activity against virulent H5N1 mutants?”, *Biophysical Chemistry*, 145, 29-36 (2009). (IF=2.276)

18. Rungrotmongkol, T., Intharathep, P., Malaisree, M., Nunthaboot, N., Kaiyawet, N., Sompornpisut, P., Payungporn, C., Poovorawan, Y., and Hannongbua, S*. “Susceptibility of Antiviral Drugs Against 2009 Influenza A (H1N1) Virus” *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 385, 390-394. 2009. (IF=2.548)
19. Malaisree , M., Rungrotmongkol, T., Nunthaboot, N., Aruksakunwong, O., Intharathep , P., Decha P., Sompornpisut, P. and Hannongbua, S*. “Source of oseltamivir resistance in avian influenza H5N1 virus with the H274Y mutation” *Amino Acids*, 37, 725-732 (2009). (IF=3.877)
20. Nunthaboot, N. Rungrotmongkol, T. Malaisree, M. Kaiyawet, N. Decha, P. Sompornpisut, P. and Hannongbua, S. “Evolution of the human-receptor binding affinity of influenza A (H1N1) 2009 pandemic hemagglutinin from 1918- and 1930-H1N1 influenza viruses” *J. Chem. Inf. Model* , 50, 1410-1417, 2010.
21. Rungrotmongkol, T. Malaisree, M. Nunthaboot, N. Sompornpisut, P. and Hannongbua, S. “Molecular prediction of oseltamivir efficiency against probable influenza A(H1N1-2009) mutants: Molecular modelling approach” *Amino Acids*. 39, 393-398, 2010.
22. Nunthaboot, N. Rungrotmongkol, T. Malaisree, M. Decha, P. Kaiyawet, N. Intharathep, P. Sompornpisut, P. Poovorawan , Y. and Hannongbua, S. “Molecular insights of human receptor binding to 2009 H1N1 influenza A hemagglutinin” *Monatshefte fur Chemie - Chemical Monthly*, 141, 801-807. 2010
23. Kritayakornupong, C*., Hannongbua, S. “Temperature Effects on the Structure and Dynamics of the Jahn-Teller distorted Cr²⁺ ion in water: A QM/MM molecular dynamics simulations”. *DALTON TRANSACTIONS*, 39, 1176-1178, (2010). (IF=4.081)
24. Tongraar, A*., Hannongbua, S. and Rode, BM. “QM/MM MD Simulations of Iodide Ion (I⁻) in Aqueous Solution: A Delicate Balance between Ion-Water and Water- Water H-Bond Interactions” *J. Phys. Chem. A*, 114, 4334-4339 (2010). (IF= 2.899)

25. Rungrotmongkol, T. Nunthaboot, N. Malaisree, M. Kaiyawet, N. Intharathep, P. Meeprasert, A. and Hannongbua, S. "Molecular Insight into the Specific Binding of ADP-ribose to the nsP3 Macro Domains of Chikungunya and Venezuelan Equine Encephalitis Viruses: Molecular Dynamics Simulations and Free Energy Calculations". *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. 29,347(2010).(IF=2.169)
26. Chokbunpiam, T., Thamyongkit, P., Saengsawang O and Hannongbua, S. "Molecular Structure and Electronic Properties of Porphyrin?Thiophene?Perylene using Quantum Chemical Calculation" *INTERNATIONAL JOURNAL OF PHOTOENERGY Advances in Astronomy*, 2010,1-9.(2010) (IF=1.494)
27. Arsawang, U., Saengsawang, O., Rungrotmongkol, T., Sornmee, P., Remsungnen T.and Hannongbua, S. "How does carbon nanotube serve as a carrier for gemcitabine transport in drug delivery system?".*JMGM*, 29,591-596.(2011)