งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเพื่อช่วยให้เข้าใจถึงลักษณะเฉพาะบริเวณเร่งปฏิกิริยา ของเอนไซม์ในกลุ่มซีสเตอีนโปรติเนสวงศ์ ซี 1 ได้แก่ ปาเปน และ คาเทปซิน โดยทำการศึกษา Molecular Modeling ระหว่างเอนไซม์กับซับสเตรตหรือตัวยับยั้ง ในส่วนแรกศึกษาการทำปฏิกิริยาระหว่างเอนไซม์ปาเปนกับอนุพันธ์ของพาราไนโตรอะนิไลด์โดยแปรตำแหน่ง P_1 และ P_3 เป็นกรดอะมิโนทั้ง 20 ชนิด จากนั้นคำนวณค่าพลังงานอิสระการยึดเนี่ยว และค่าคงที่การยับยั้ง (k_i) ระหว่างเอนไซม์และ ซับสเตรตโดยการทำ Molecular Docking พบว่าซับสเตรต *N*-Ac-L-Phe-Try-*p*-NA *N*-Ac-L-Phe-Met-*p*-NA และ *N*-Ac-L-Phe-Lue-*p*-NA มีค่าพลังงานอิสระการยึดเหนี่ยว และ ค่า k_i ต่ำใกล้เคียงกันจากการแปรกรดอะมิโนที่บริเวณ P_1 แสดงให้เห็นว่าที่บริเวณ S_1 Subsite ของเอนไซม์ปาเปนไม่มีความจำเพาะต่อชนิดของกรดอะมิโน จากนั้นทำการศึกษาบริเวณ S_3 subsite -ของเอนไซม์ปาเปนพบว่าซับสเตรต *N*-Ac-L-Glu-Phe-Arg-*p*-NA มีค่าพลังงานอิสระในการยึดเนี่ยวและ ค่า k_i ต่ำสุดในการแปรกรดอะมิโนที่ตำแหน่ง P_3 เนื่องจากเกิดสะพานเกลือ (salt brige) ระหว่างกรดอะมิโน Glu-Arg ของ *N*-Ac-L-Glu-Phe-Arg-*p*-NA ในส่วนที่ 2 ได้ทำการศึกษาเอนไซม์คาเทปซินในวงศ์ปาเปน ซี 1 ซีสเตอีนโปรติเนสโดยการเปรียบเทียบลำดับของกรดอะมิโนและการ Superimpositions ของโครงสร้าง 3 มิติ และศึกษา โปรตีน-โปรตีน ด๊อกกิ้งของคาเทปซิน S H L และ B กับตัวยับยั้งซีสเตตีน D พบว่าที่บริเวณ S_1 subsite ของคาแทปซิน S H และ L มีลักษณะเป็นโพรงที่ตื้นต่างจากเอนไซม์คาแทปซิน B มีลักษณะโพรงที่ลึกจึงทำให้ซีสเตตีน D ไม่สามารถจับกับปริเวณเร่งปฏิกิริยาของเอนไซม์คาเทปซิน B เนื่องจากที่บริเวณ S_1 subsite นั้นแวดล้อมไปด้วยกรดอะมิโนไกลซีน และการขยับไปมาของ loop ตรงบริเวณ L-domain ใน S' subsite ทำให้บดบังบริเวณเร่งปฏิกิริยาของเอนไซม์คาเทปซิน B จากนั้นทำการศึกษาการคัดกรองเสมือนจริง (virtual Screening) ของคาเทปซิน S กับโมเลกุลยาจำนวน 681,158 โมเลกุล จากฐานข้อมูล ZINC เวอร์ชั่น 8 จากการศึกษาพบว่าโมเลกุลยารหัส ZINC23215439 ให้ค่าพลังงานอิสระการยึดเหนี่ยวในการเกิดอันตรกิริยากับคาแทปซิน S น้อยที่สุด เนื่องจากบริเวณเร่งปฏิกิริยาของเอนไซม์คาเทปซิน S นั้นมีกรดอะมิโน Cys 25 His 164 และมีบริเวณยึดจับ (binding site) เป็นกรดอะมิโน Trp 186 Gln19 เป็นส่วนสำคัญในการเกิดอันตรกิริยาโดยอะตอมของหมู่ซัลไฮดริลของ Cys25 และอะตอม H1 ในวงแหวนอิมิดาโซล ของ His164 สร้างพันธะไฮโดรเจนกับอะตอมของ O ตำแหน่งที่ 2 และ 4 ระหว่างคาเทปซิน S กับ ZINC23215439. และการศึกษาการจำลองแบบโมเลกุล กับ Molecular Docking ของคาเทปซิน S กับโมเลกุลยาที่มีค่าพลังงานอิสระการยึดเหนี่ยวอันดับที่ 25 50 และ 100 จากฐานข้อมูล ZINC พบว่าโมเลกุลมีความจำเพาะที่หลากหลาย จึงส่งผลถึงการเกิดอันตรกิริยากับบริเวณยึดจับ เมื่อเปรียบเทียบกับโมเลกุลยาอันดับที่ 1 พบว่ามีพันธะไฮโดรเจนยึดเหนี่ยวที่สำคัญในการเกิดอันตรกิริยาระหว่างคาแทปซิน S และตัวยับยั้ง

The aim of the work presented in this thesis was to contribute to the understand of the characteristic of subsites of Family C1 cysteine proteinases: papain and cathepsin. The molecular docking between of these enzymes and substrates or inhibitors was studied. In part I: Studies on molecular docking between papain and para-nitroanilide derivative substrates through substrates varies in P_1 and P_3 subsites were 20 animo acid residues and calculated the interaction energies between enzymes and substrates were evaluated. The results of these studies were obtained in terms of free energy binding and inhibition constant (k_i) of papain reaction with para-nitroanilide derivative substrates and found that *N*-Ac-L-Phe-Try-*p*-NA NA, *N*-Ac-L-Phe-Met-*p*-NA and *N*-Ac-L-Phe-Lue-*p*-NA have low free energy binding and k_i in substrates varies in P_1 subsite. The results were indicated that P_1 subsite has broad specific for S_1 subsite of papain. Studies on S_3 subsite of papain reaction with *N*-Ac-L-Glu-Phe-Arg-*p*-NA have the minimum energy and k_i in various substrates. The main important is that causes of interaction to form Glu-Arg salt bridge of *N*-Ac-L-Glu-Phe-Arg-*p*-NA. In part II: Studies on the cathepsins in cysteine proteinases of the papain family C1 were compared by sequence alignment and superimposition of three-dimensional structures and then studies on Protein-Protein docking between cathepsin S, H, L and B with protein inhibitors cystatin D. The result represented that S_1 subsite of Cathepsin S, H and L was shallow pocket while the pocket of Cathepsin B was deep pocket. Cystatin D could not bind well in the acitve site of Cathepsin B because the unspecificity of Gly environment in S_1 subsite and also of steric effect hindrance of inserted L-domain in S' subsite. Virtual screening studied on between cathepsin S and drug-like 681,158 molecules from ZINC database version 8 were determined. The results obtained top-ranked is ZINC23215439 and the important conclusion that in active site of cathepsin S are Cys25, His164 and binding site Trp 186, Gln19 are essential for interactions of cathepsin S-ZINC23215439 inhibitor complex. The hydrogen atom of sulfhydryl group of Cys25 and H1 atom of imidazole ring of His164 are formed hydrogen bonds towards the O2 and O4 of ZINC23215439, respectively. Studies on the molecular modeling and molecular docking of cathepsin S towards the top-ranked 25, 50 and 100 of drug-like molecules from ZINC database containing various combination of potential molecular recognition features were undertaken to determine the effect of binding site interactions. The results of these studies were compared with those of top-ranked 1 drug-like molecule from ZINC database in which that hydrogen bond is essential for binding interactions between cathepsin S and inhibitors.