บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : RSA/01/2544

ชื่อโครงการ : การศึกษากลไกในการยับยั้งเอนไซม์การถ่ายแบบ เอช ไอ วี-1 บนพื้นฐานของเคมีคอมพิวเตอร์ และการออกแบบโมเลกุลด้วยตัวยับยั้งโดยโครงสร้างเอนไซม์

ชื่อนักวิจัย : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุภา หารหนองบัว

E-mail Address : fscisph@ku.ac.th

ระยะเวลาโครงการ : 3 ปี (ธันวาคม 2543 – พฤศจิกายน 2546)

ตัวยับยั้งเอนไซม์การถ่ายแบบ เอช ไอ วี-1 ในกลุ่มนอนนิวคลีโอไซด์มีความจำเพาะต่อเอนไซม์และให้ผลการยับยั้งที่ดี อย่างไรก็ตาม การดื้อต่อยาอันเนื่องมาจากการกลายพันธุ์ของไวรัสทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาของยาในกลุ่มนี้ลดลง จากกลไกการเข้าจับของตัวยาในบริเวณโพรงการจับของเอนไซม์มีความสำคัญในกระบวนการของการยับยั้ง ดังนั้นโครงการวิจัยนี้จึงได้มุ่งศึกษาอันตรกิริยาระหว่างตัวยับยั้งที่มีต่อโพรงการจับของเอนไซม์ ผลการศึกษาทำให้มีความเข้าใจถึงโครงสร้างของโมเลกุลตัวยับยั้งที่มีความยืดหยุ่นสูง โดยศึกษาในกลุ่มของทีโบ ซึ่งพบว่าความยืดหยุ่นของโมเลกุลมีผลต่อการเปลี่ยนโครงสร้าง และฟังก์ชันของเอนไซม์ในขณะที่มีการจับ ผลการศึกษาโครงสร้างคอนฟอร์เมชันโดยพื้นผิวพลังงานศักย์สามารถอธิบายกลไกที่แตกต่างกันของตัวยับยั้ง 8-Cl และ 9-Cl *TIBO* ที่มีต่อกัมมันตภาพในการยับยั้งเอนไซม์ด้วย นอกจากนี้แล้ว ได้ทำการคำนวณโดยวิธีออนเนียมเพื่อศึกษาอันตรกิริยาที่มีความจำเพาะของเนวิราพีนกับโพรงการจับของเอนไซม์ และสามารถอธิบายอันตรกิริยาที่มีความสำคัญระหว่างตัวยับยั้งกับเรซิดิวซ์ภายในโพรงการจับของเอนไซม์ โครงการวิจัยนี้ยังได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับกัมมันตภาพในการยับยั้งโดยวิธี HQSAR ของสารยับยั้งและอนุพันธุ์คือ TIBO จำนวน 70 โมเลกุล HEPT จำนวน 101 โมเลกุล และ dipyridodiazepinone จำนวน 125 โมเลกุล ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าวิธี HQSAR สามารถให้ผลการทำนายกัมมันตภาพของตัวยับยั้งที่ดีเมื่อเทียบกับวิธี 2D-QSAR อื่น ๆ สำหรับเอนไซม์ที่กลายพันธ์ที่ตำแหน่ง Y181C นั้น ได้ทำการศึกษาโดยวิธีโมเลคิวลาร์ ไดนามิกส์ ซิมูเลชันเพื่อศึกษาโครงสร้างของเอนไซม์ที่มีความยืดหยุ่นในสภาวะของสารละลาย และนำไปใช้ในการคำนวณพลังงานการจับของตัวยับยั้งที่ได้มีการออกแบบไว้แล้วโดยอาศัยวิธีโมเลคิวลาร์ ดอกกิ้ง และได้ทำการเปรียบเทียบผลของการทำนายค่าพลังงงานการจับของตัวยับยั้งกับเอนไซม์แบบดั้งเดิมและแบบที่มีการกลายพันธุ์ด้วย ผลจากการวิจัยสามารถเข้าใจอันตรกิริยาระหว่างตัวยับยั้งกับเอนไซม์และนำไปสู่การออกแบบและคัดเลือกโครงสร้างของยับยั้งก่อนที่จะนำไปสู่การสังเคราะห์

คำสำคัญ : เอนไซม์การถ่ายแบบเอช ไอ วี-1, การคำนวณทางเคมีควอนตัม, การออกแบบโมเลกุล, โมเลคิวลาร์ ไดนามิกส์ ซิมูเลชัน, ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับกัมมันตภาพ, โมเลคิวลาร์ ดอกกิ้ง

Abstract

Code : RSA/01/2544

Project title : Investigating HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibition Mechanism, Based on Computational Chemistry and Structure-Based Inhibitor Design

Principal investigator : Assistant Professor Dr. Supa Hannongbua

E-mail Address : fscisph@ku.ac.th

Period of the project : 3 years (December 2000 – November 2003)

Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) are very specific to HIV-1 reverse transcriptase. However, the emergence of drug resistance has been occurred and reduced the efficiency of these inhibitors, caused by the mutation of HIV-1. As the association of NNRTIs in the binding pocket is essential for the inhibition process, the interaction of NNRTIs with the binding pocket of the enzyme were investigated. We obtained structural information of the HIV-1 RT in the class of TIBO derivatives that the inhibitor should contain the flexibility part in the molecule in order to easily allow the conformational change upon binding for fitting in to the binding cavity. The discrimination of different biological activity based on different conformation of 8-Cl and 9-Cl *TIBO* bound to the HIV-1 RT complexes are needed. The ONIOM method was applied to the interaction of nevirapine with the HIV-1 reverse transcriptase binding site and revealed interaction of nevirapine with other amino acid resides in the binding pocket. HQSAR method was applied to three different NNRTIs sets, 70 TIBO, 101 HEPT and 125 dipyridodiazepinone derivatives. The obtained results could be shown that HQSAR results yield superior predictive models than other 2D-QSAR approaches. The Y181C of HIV-1 RT was modeled by Molecular Dynamics Simulations in order to observe the flexibility of the enzyme structure. Then, the proposed new potent nevirapine analogs were docked into the HIV-1 RT binding site. Comparison between the wild-type and mutant inhibitory affinities was also considered. The obtained results can bring to the structural information of the NNRTI inhibition and the design of new inhibitors prior to synthesize.

Keywords : HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor, quantum chemical calculations, molecular design, Molecular dynamics simulations, quantitative structure-acitivity relationships, ONIOM, Molecular Docking