195206

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : MRG4880001

ชื่อโครงการ : การออกแบบสารยับยั้งเอนไซม์การถ่ายแบบ เอชไอวี-1 ด้วยคอมพิวเตอร์: การวิเคราะห์คอนฟอร์เมชันทางโครงสร้างและการศึกษาโมเลคิวลาร์ด๊อกกิ้งของกลุ่มสารอนุพันธุ์อีฟาวิเร็นซ์ที่แสดงกัมมันตภาพในการยับยั้งเอนไซม์การถ่ายแบบชนิดกลายพันธุ์

ชื่อนักวิจัย และสถาบัน : ผศ.ดร. พรพรรณ พึ่งโพธิ์ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี ต.ศรีไค อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190

E-mail Address : pornpan_ubu@yahoo.com

ระยะเวลาโครงการ : 1 มิถุนายน 2548 ถึงวันที่ 31 พฤษภาคม 2550

การศึกษานี้ได้ทำการวิเคราะห์คอนฟอร์เมชันด้วยการคำนวณทางเคมีควอนตัม การคำนวณโมเลคูลาร์ด๊อกกิ้ง และการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและค่ากัมมันตภาพในเชิงสามมิติของสารอนุพันธ์อีฟาวิเร็นซ์ที่ออกฤทธิ์สูงในการยับยั้งเอนไซม์การถ่ายแบบเอชไอวี-1 ทั้งชนิดดั้งเดิมและชนิดกลายพันธุ์ (K103N) จากการศึกษาพบว่าแผนภาพพลังงานศักย์ในเชิงสามมิติของการวิเคราะห์คอนฟอร์เมชันด้วยการคำนวณทางเคมีควอนตัมทำให้เข้าใจถึงคอนฟอร์เมชันที่เป็นไปได้ของสารอนุพันธ์อีฟาวิเร็นซ์ นอกจากนี้การคำนวณโมเลคูลาร์ด๊อกกิ้งด้วยโปรแกรม Autodock 3.05 สามารถอธิบายถึงอันตรกิริยาที่สำคัญของสารอนุพันธ์อีฟาวิเร็นซ์ในการยับยั้งเอนไซม์การถ่ายแบบเอชไอวี-1 และจากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและค่ากัมมันตภาพในเชิงสามมิติของสารอนุพันธ์อีฟาวิเร็นซ์ในการยับยั้งเอนไซม์การถ่ายแบบเอชไอวี-1 ด้วยระเบียบวิธีการวิเคราะห์เชิงเปรียบเทียบสนามของโมเลกุล (CoMFA) และวิธีวิเคราะห์เปรียบเทียบดัชนีความเหมือนเชิงโมเลกุล (CoMSIA) พบว่าแบบจำลองที่ได้จากทั้งสองวิธีสามารถทำนายกัมมันตภาพในการยับยั้งที่สอดคล้องกับค่าที่ได้จากการทดลอง และสามารถชี้ให้เห็นถึงความต้องการทางโครงสร้างเพื่อให้ตัวยับยั้งมีกัมมันตภาพในการยับยั้งสูงขึ้นของตัวยับยั้งเอนไซม์การถ่ายแบบเอชไอวี-1 ทั้งชนิดดั้งเดิมและชนิดกลายพันธุ์ได้ ข้อมูลที่ได้จากการคำนวณทางเคมีควอนตัมและการจำลองแบบโมเลกุลสามารถนำมาใช้ในการออกแบบโมเลกุลของตัวยับยั้งในกลุ่มของสารอนุพันธ์อีฟาวิเร็นซ์ให้มีประสิทธิภาพสูงในการยับยั้งเอนไซม์การถ่ายแบบเอชไอวี-1 ได้ ซึ่งนับว่าเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการพัฒนาตัวยับยั้งเพื่อใช้เป็นยาต้านโรคเอดส์ต่อไป

Conformational analysis, molecular docking and 3D-QSAR analyses were performed for efavirenz derivatives against WT and K103N. In the conformational analysis, the 3D PES of efavirenz derivatives based on DFT calculations could be informative for better understanding the sidechain flexibility and preferable conformation of these derivatives. Consecutively, molecular docking approach using Autodock 3.05 program reveals a good ability to reproduce the X-ray bound conformation with rmsd less than 0.6 Å for both WT and K103N enzymes. The predicted binding orientations of efavirenz derivatives give additional information to probe the inhibitor-enzyme interactions. Based on the molecular docking alignment of conformations, the high predictive 3D-QSAR models were produced by using CoMFA and CoMSIA approaches. The CoMFA and CoMSIA models reveal the importance of steric and electrostatic interactions through contour maps. Moreover, the CoMSIA models also enhance the understanding of electron donor and acceptor requirements for ligands in HIV-1 RT binding pockets. The integrated results obtained from structure-based and ligand-based design approaches lead to better understanding of the structural requirements for the higher activity of HIV-1 RT inhibitors in the class of efavirenz compounds. Accordingly, the obtained information can be a gainful guideline to design and predict novel and highly potent compounds against WT and K103N HIV-1 RT.