สรุปผลการทดลอง

จากการศึกษาพลังงานการจับและการกระจายพลังงานของโครงสร้างอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างตัวยับยั้งรุ่นที่ 1 คือ nevirzpine และตัวยับยั้งรุ่นที่ 2 คือ efavirenz กับบริเวณโพรงการจับของเอนไซม์การถ่ายแบบ เอช ไอ วี – 1 ทั้งโครงสร้างของเอนไซม์ที่ไม่มีการกลายพันธ์เอนไซม์และเอนไซม์ที่มีการกลายพันธ์ที่ตำแหน่ง 181 ซึ่งมีการเปลี่ยนลำดับกรดอะมิโนที่ตำแหน่ง 181 จาก tyrosine กลายเป็น cysteine เมื่อพิจารณาพลังงานการจับที่เกิดขึ้นระหว่างเอนไซม์การถ่ายแบบ เอช ไอ วี – 1 กับตัวยับยั้งทั้งสองชนิดที่ทำการคำนวณเพื่อหาโครงสร้างที่เสถียรด้วยระเบียบวิธี ONIOM2 (B3LYP/6-31G(d,p):PM3)) พบว่า โครงสร้างการจับของ favirenz มีความเสถียรกว่าโครงสร้างการจับของ nevirapine แต่เมื่อพิจารณาโครงสร้างที่มีการกลายพันธ์พบว่า nevirapine ให้โครงสร้างที่ไม่มีการกลายพันธ์มีความเสถียรกว่าโครงสร้างที่มีการกลายพันธ์ แต่พบว่าโครงสร้างที่มีการกลายพันธ์ที่ตำแหน่ง 181 ไม่มีผลต่อตัวยับยั้ง efavirenz

การศึกษาการกระจายพลังงานที่เกิดขึ้นระหว่างตัวยับยั้ง nevirapine และ efavirenz กับกรดอะมิโนที่อยู่ในบริเวณโพรงการจับของเอนไซม์การถ่ายแบบ เอช ไอ วี – 1 พบว่าอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่ให้ค่าของพลังงานที่เสถียร และพบว่าโครงสร้างของเอนไซม์ที่ยังไม่มีการกลายให้พลังงานที่เสถียรมากกว่าโครงสร้างของเอนไซม์ที่มีการกลายพันธ์ และพลังงานที่ได้จากการปรับค่าแล้ว ให้พลังงานที่สอดคล้องกัน สำหรับตัวยับยั้ง efavirenz การกระจายพลังงานมีค่าสูงมากต่อกรดอะมิโนที่ตำแหน่ง 101 ส่วนที่ตำแหน่ง 181 มีค่าการกระจายพลังงานที่ไม่แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบกับโครงสร้างที่ไม่มีการกลายพันธ์และโครงสร้างที่มีการกลายพันธ์แบบ Y181C ซึ่งจะเห็นได้ว่า ตัวยับยั้ง efavirenz ไม่มีผลต่อการกลายพันธ์ของเอนไซม์การถ่ายแบบ เอช ไอ วี – 1 ที่มีการกลายพันธ์แบบ Y181C

LITERATURE CITED

[1] Larder B.A. and Kemp A.D., **Science**, 1989; 246, 1155-1156

[2] Kopp E.B., Miglietla J.J., Shrutkowski A.G., Shih C.K., Grob P.M. and Skoog M.T., **Nucleic Acids Res.**, 1991; 19, 3035-3039.

[3] Kroeger Smith M.B., Hose B.M., Hawkins A., Lipchock J., Farnsworth D.W., Rizzo R.C. Tirado-Rives J., Arnold E., Zhang W., Hughes S.H., Jorgensen W.L., Michejda C.J. and Smith Jr. S.H., **J. Med.Chem.**, 2003; 46, 1940-1947.

[4] Rizzo R.C., Tirado-Rives J. And Jorgenson W.L., **J. Med. Chem.**, 2001; 4, 145-154.

[5] Mitsuya H., Yarchoan R. and Broder S., **Science**, 1990; 249, 1533-1544

[6] Katz R.A. and Skalka A.M., **Annu. Rev. Biochem.**, 1994; 63, 133-173.

[7] Wang J., Morin P., Wang W. And Kollman P.A., **J. Am. Chem. Soc.**, 2001; 123, 5221-5230.

[8] De-Clercq E., **Biomed. Pharmacother.**, 1996; 50, 207-215.

[9] Maga G., Amacker M., Ruel N., Hubscher U. and Spadari S. **J. Mol. Biol.**, 1997; 274, 738-747.

[10] Yadav P.N.S., Das K., Ding J., Arnold E., Yadav J.S. and Modak M.J. **J. Mol. Struct. (THEOCHEM)**, 1998; 423, 101-111.

[11] Merluzzi V.J., Hargrave K.D., Labadia M., Grozinger K., Skoog M., Wu J.C., Shih C.K., Eckner K., Hattox S. and Adams J. **Science**, 1990; 250, 1411-1413.

[12] Young S.D., Britcher S.F., Tran L.O., Payne L.S., Lumma W.C., Lyle T.A., Huff J.R., Anderson P.S., Olsen D.B. and Carroll S.S., **Antimicrobr. Agents. Chemother.**, 1995; 39, 2602-2605.

[13] Esnouf R, Ren J., Ross C., Jones Y., Stammers D. and Stuart D., **Nature Struc. Biol.**, 1995; 2, 303-308.

[14] Spence R.A, Kati W.M., Anderson K.S. and Johnson K.A., **Science**, 1995; 267, 988-993.

[15] Van Laethem K., Witvrouw M., Pannecouque C., Van Remoortel B., Schmit JC., Esnouf R., Kleim JP., Balzarini J., Desmyter J., De-Clercq E. and Vandamme AM., ***AIDS***, 2001; 15, 553-561.

[16] Richman DD, Havlir D, Corbeil J, Looney D, Ignacio C, Spector SA, Sullivan J, Cheeseman S, Barringer K, and Pauletti D., **J. Virol.**, 1994; 68,1660-1666.

[17] Balzarini J. **Biochem. Pharm.**, 1999; 58, 1-27.

[18] Romero D.L., Olmsted R.A., Poel T.J., Morge R.A., Biles C., Keiser B.J., Kopta L.A., Friis J.M., Hosley J.D., Stefanski K.J., Wishka D.G., Evans D.B., Morris J., Stehle R.G.,

Sharma S.K., Yagi Y., Voorman R.L., Adams W.J., Tarpley W.G. and Thomas R.C., **J. Med. Chem.**, 1996; 39, 3769-3789.

[19] Rizzo R.C., Wang D.P., Tirado-Rives J. and Jorgensen W.L. **J. Am. Chem. Soc.**, 2000; 122, 12898-12900.

[20] Ren J., Milton J., Weaver K.L., Short S.A., Stuart D.I. and Stammers D.K. **Structure**, 2000; 8, 1089-1094.

[21] Kuno M., Palangsuntikul R. and Hannongbua S., **J. Chem. Inf. Comput. Sci.**, 2003; 43, 1584-1590.

[22] Kuno M., Morokuma K., **Chem. Phys. Lett.**, 2003; 380: 456-463.

[23] Saen-oon S., Hannongbua S. and Wolschann P., **J. Chem. Inf. Comput. Sci.**, 2003; 43, 1412-1422.

[24] Nunrium P., Kuno M., Saen-oon S., Hannongbua S. **Chem. Phys. Lett.**, 2005; 405: 198-202.

[25] Saen-oon S., Kuno M., Hannongbua S. **Proteins**, 2005; 61: 859-869