

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : MRG4980160

ชื่อโครงการ : เปรียบเทียบการกระจายของพลังงานอันตรกิริยาระหว่างตัวยับยั้งในรุ่นที่หนึ่งและรุ่นที่สองในบริเวณโพรงการจับของเอนไซม์การถ่ายแบบ เอช ไอ วี -1 โดยวิธีเคมีควอนตัม

ชื่อนักวิจัย : ผศ.ดร.มะยูโซะ กุโน ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์
มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

E-mail Address : mayuso@swu.ac.th, mayuso_kuno@gmail.com

ระยะเวลาโครงการ : 2 (สอง) ปี ตั้งแต่วันที่ 01 เดือน กรกฎาคม พ.ศ. 2549
ถึงวันที่ 30 เดือน มิถุนายน พ.ศ. 2551

การศึกษาโครงสร้างและพลังงานที่เกิดขึ้นในบริเวณโพรงการจับของเอนไซม์การถ่ายแบบ เอช ไอ วี – 1 ที่มีตัวยับยั้งตัวยับยั้งเนวิราพินหรือเอฟฟาไวเรนซ์อยู่ในบริเวณดังกล่าวด้วยระเบียบวิธีทางเคมีควอนตัม โดยในการศึกษานี้ทำการศึกษาระบบของเอนไซม์การถ่ายแบบที่เป็นโครงสร้างที่ไม่มีการกลายพันธุ์และโครงสร้างที่มีการกลายพันธุ์หนึ่งตำแหน่งแบบ Tyr181Cys ดังนั้นเพื่อให้ได้โครงสร้างที่ดีจึงใช้ระเบียบวิธี ONIOM2 (B3LYP/6-31G(d,p): PM3) มาใช้ในการหาโครงสร้างที่เสถียรของอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างตัวยับยั้งกับบริเวณการโพรงการจับของเอนไซม์ดังกล่าว ซึ่งพบว่าพลังงานการจับที่เกิดขึ้นระหว่างเนวิราพินกับเอนไซม์ที่มีการกลายพันธุ์แบบ Tyr181Cys มีความเสถียรน้อยกว่าโครงสร้างที่ไม่มีการกลายพันธุ์ เนื่องมาจากอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นในบริเวณโพรงการจับระหว่างเนวิราพินกับกรดอะมิโนที่ตำแหน่ง 181 สูญเสียไปเมื่อเกิดการกลายพันธุ์ แต่ในกรณีของเอฟฟาไวเรนซ์พบว่าการกลายพันธุ์ของเอนไซม์ในบริเวณนี้ไม่ส่งผลถึงเสถียรภาพในการเกิดอันตรกิริยาระหว่างตัวยับยั้งกับบริเวณโพรงการจับของเอนไซม์ เนื่องจากโครงสร้างของตัวยับยั้งเอฟฟาไวเรนซ์ไม่ได้เกิดอันตรกิริยาโดยตรงกับกรดอะมิโนในตำแหน่งนี้ นอกจากนี้ได้ทำการศึกษาการกระจายพลังงานระหว่างตัวยับยั้งทั้งสองกับกรดอะมิโนแต่ละชนิดที่อยู่ในบริเวณโพรงการจับด้วยระเบียบวิธี B3LYP และ MP2 โดยใช้เบสซิสเซต 6-31G(d,p) พบว่าเมื่อคำนวณด้วย MP2 พลังงานที่ได้ส่วนใหญ่จะเป็นพลังงานแบบแรงดึงดูด แต่เมื่อทำการคำนวณด้วย B3LYP พบว่าพลังงานที่ได้จะแตกต่างกัน โดยเฉพาะการเกิดอันตรกิริยาระหว่างตัวยับยั้งกับกรดอะมิโนที่ตำแหน่ง 181 ซึ่งเป็นอันตรกิริยาที่สำคัญให้ค่าของพลังงานแบบแรงผลักกัน ซึ่งผลที่ได้จะตรงกันข้ามในกรณีที่คำนวณด้วย MP2 จากผลการศึกษาดังกล่าวสรุปได้ว่าการคำนวณในระบบของเอนไซม์ที่มีวง aromatic ไม่สามารถใช้ระเบียบวิธีการคำนวณด้วย B3LYP ได้

คำหลัก: เนวิราพิน, เอฟฟาไวเรนซ์, ONIOM, พลังงานการจับ

Abstract

Project Code : MRG4980160

Project Title : Comparing the interaction energy contribution between first and second generation inhibitor on the binding site of HIV-1 reverse transcriptase based on quantum chemical calculations

Investigator : Asst.Prof.Dr.Mayuso Kuno

E-mail Address : mayuso@swu.ac.th, mayuso_kuno@gmail.com

Project Period : 2 (two) Year From July 01, 2006 to June 01, 2008

Quantum chemical calculations and the ONIOM method have been used to investigate the interaction of nevirapine and efavirenz with the binding site of HIV-1 RT, in regard to both the wild type and Tyr181Cys mutant systems. To obtain reliable solution for the complex geometry of these interactions, the two-layered ONIOM2 (B3LYP/6-31G(d,p):PM3) method was applied to minimize the complexes. The present results show that the binding interaction between nevirapine and the Y181C substitution is more electro statically repulsive than the wild type RT. This results in a decreasing of the stabilization energy of nevirapine and its binding pocket. The binding energy of HIV-1 RT binding site and efavirenz might not be influenced by the Y181C mutation, which is not directly interaction between the inhibitor and the binding pocket. Consequently, those ONIOM2 structures were used for the particular interaction for each system at the B3LYP and MP2 methods with a 6-31G(d,p) basis set. Research results indicated that there are more attractive interactions between the inhibitor and the surrounding residues for the wild type as compared to the Tyr181Cys mutant HIV-1 RT at the MP2 calculation. Comparing the interaction energy between B3LYP and MP2 methods, the calculate results show that the B3LYP provide more repulsive interactions between the nevirapine inhibitor and all residues surrounding the binding pocket for the Y181C mutant than is the case regarding the wild type. These repulsive interactions in the Y181C mutant are the origin of the reduced stability of nevirapine binding as compared to the wild type. Moreover, the MP2 results produce more attractive interaction than the B3LYP method. These results clearly show that the B3LYP method cannot be use in exhibiting the intermolecular interaction between the H-atom and the aromatic ring of the amino acid in the molecular system.

Keywords : nevirapine, efavirenz, ONIOM, binding energy