

Abstract:

The reverse transcriptase (RT) of the human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) is the essential enzyme converting the single-stranded viral RNA genome into double-stranded proviral DNA. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) are interesting for developing novel potent inhibitors because of their high sensitivity and high specificity. However, there occurs rapid development of drug resistance caused by mutation. Nowadays, novel NNRTIs influencing the mutation of HIV-1 RT are challenging. In this study, some new NNRTIs are investigated as follows; (1) A series of NNRTIs, pyrazinones, are found to active against wild-type HIV-1 RT and some of them are also active against mutant HIV-1 RT. Therefore, the specific binding mode of pyrazinones to HIV-1 RT is needed for suggesting the design of novel potent NNRTIs active against both wild and mutant HIV-1 RT. The combination of molecular docking, 3D-QSAR and quantum chemical calculations has been applied. The docked conformation of each pyrazinone is selected to construct COMFA and CoMSIA models. Both models suggest that the substituent at p-amionphenyl position prefers the steric bulky, electron-withdrawing, H-acceptor, and disfavored hydrophobic groups. In addition, the obtained interaction energies between compound no. 9 and the binding pocket by quantum chemical calculations show the important attractive interactions with Glu138(B). (2) The interaction of a HIV-1 reverse transcriptase inhibitor, S-3-ethyl-7-fluoro-4-isopropoxy-carbonyl-3,4-dihydro-quinoxalin-2(1H)-one (GW420867X), with the wild type HIV-1 RT binding pocket has been analyzed by using quantum chemical calculations. Interaction energies between GW420867X and the surrounding amino acids are calculated by B3LYP and MP2 methods using 6-31G(d), 6-31G(d,p), 6-311G(d), and 6-311G(d,p) basis sets with BSSE. Particularly, the interaction energy with Lys101, recognized as the most important amino acid for the binding of the inhibitor, was calculated using various models, to evaluate which terminating residues have to be taken into account. The optimal results confirmed that GW420867X forms the most important attractive interaction with Lys101 via a hydrogen bond between the ammonium group and the backbone atoms of Lys101. The results are powerful to describe the binding mode of NNRTIs and suggest the design of new potent NNRTIs.

(บทคัดย่อ)

เอนไซม์การถ่ายแบบ เอช ไอ วี -1 เป็นหนึ่งในเอนไซม์ที่สำคัญในการจำลองแบบจาก RNA ของไวรัส เป็น DNA ของไวรัส ตัวยับยั้งชนิดนोनิวคลีโอไซด์เป็นตัวยับยั้งที่มีประสิทธิภาพสูง และมีความจำเพาะสูงในการจับกับเอนไซม์โดยข้อเสียของตัวยับยั้งชนิดนोनิวคลีโอไซด์คือมีการดื้อยาได้ง่ายซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของเอนไซม์การถ่ายแบบเอช ไอ วี-1 ดังนั้นในการศึกษาจึงได้ทำการหาวิธีในการที่จะพัฒนาประสิทธิภาพของตัวยับยั้งชนิดนोनิวคลีโอไซด์ให้มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเอนไซม์การถ่ายแบบเอช ไอ วี -1 ทั้งที่ไม่มีการกลายพันธุ์และที่มีการกลายพันธุ์ของกรดอะมิโนที่ตำแหน่งต่างๆ ดังนี้ (1) อนุพันธ์ของไพราซิโนพบว่ามีประสิทธิภาพในการยับยั้งเอนไซม์การถ่ายแบบเอช ไอ วี -1 ทั้งชนิดที่ไม่มีการกลายพันธุ์และชนิดที่มีการกลายพันธุ์ เพื่อที่จะทำการศึกษาการจับของอนุพันธ์ไพราซิโนในบริเวณโพรงการจับและศึกษาผลของหมู่แทนที่ของอนุพันธ์ไพราซิโนที่มีต่อค่าประสิทธิภาพในการยับยั้งในการศึกษานี้จะทำการวางตัวของอนุพันธ์ไพราซิโนด้วยระเบียบวิธีโมเลกุลาร์ดอกกิ้งและสร้างแบบจำลองความสัมพันธ์ระหว่างคุณสมบัติทางโครงสร้างและประสิทธิภาพในการยับยั้ง ต่อจากนั้นใช้การคำนวณเคมีควอนตัมเพื่อศึกษาค่าพลังงานอันตรกิริยาที่เกิดขึ้น โดยผลที่ได้จากแบบจำลอง CoMFA และ CoMSIA สามารถเสนอแนวทางในการออกแบบตัวยับยั้งของอนุพันธ์ไพราซิโนให้มีประสิทธิภาพให้ดียิ่งขึ้นโดยการเพิ่มหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง p-aminophenyl ให้มีขนาดใหญ่ขึ้น, มีลักษณะเป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอน, ตัวรับอะตอมไฮโดรเจน, และหมู่ที่ไม่ชอบน้ำเพื่อที่จะได้มีอันตรกิริยาที่เพิ่มและผลการคำนวณพลังงานอันตรกิริยาได้บอกความสำคัญของอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างโครงสร้างของอนุพันธ์และ Glu138(B) (2) เพื่อศึกษาพลังงานอันตรกิริยาระหว่าง GW420867X และ กรดอะมิโนในบริเวณโพรงการจับ และศึกษาถึงรูปแบบของแบบจำลองที่เหมาะสมเพื่อใช้ในการคำนวณพลังงานอันตรกิริยาเช่น ผลของกรดอะมิโนที่อยู่ใกล้เคียง, ผลของหมู่ฟังก์ชันที่ใช้ในการ terminate กรดอะมิโน โดยการคำนวณพลังงานอันตรกิริยาได้รวมการคำนวณ BSSE เพื่อให้ค่าพลังงานที่ได้มีความถูกต้องมากยิ่งขึ้น ค่าพลังงานที่ได้จากการทำ single point calculation ด้วยระเบียบวิธี B3LYP และ MP2 ด้วย basis set 6-31G(d), 6-31G(d,p), 6-311G(d), and 6-311G(d,p) โดยจากโครงสร้าง X-ray crystallography พบว่าอันตรกิริยาที่สำคัญคือ Lys101 เพื่อทำการศึกษาลงไปในรายละเอียดถึงอันตรกิริยาแบบดึงดูดที่เกิดระหว่าง GW420867X และ Lys101 จึงได้ทำการศึกษาแบบจำลองที่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในการคำนวณพลังงานอันตรกิริยา ผลที่ได้ยืนยันว่า GW420867X มีอันตรกิริยาแบบดึงดูดกับหมู่แอมโมเนียมและโครงหลักของ Lys101 ผลการศึกษาที่ได้ทำให้แสดงถึงอันตรกิริยาที่สำคัญของตัวยับยั้งชนิดนोनิวคลีโอไซด์ที่ทำให้มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเอนไซม์การถ่ายแบบ เอช ไอ วี-1 และเป็นประโยชน์เพื่อใช้ในการออกแบบยาให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

Keywords :

HIV-1 RT, NNRTI, Molecular Docking, QSAR, Quantum Chemical Calculations

(คำหลัก)

เอนไซม์การถ่ายแบบเอช ไอ วี -1, ตัวยับยั้งชนิดนोनิวคลีโอไซด์, โมเลกุลาร์ดอกกิ้ง, การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างคุณสมบัติทางโครงสร้างและประสิทธิภาพการยับยั้ง, การคำนวณทางเคมีควอนตัม