

Abstract

Project Code : TRG4580072

Project Title : An Analysis of Structure-activity Relationships of HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor in the Class of Efavirenz Derivatives, Based on Computer Aided Molecular Design

Investigator : Dr.Pornpan Pungpo Department of Chemistry, Faculty of Science, Ubonratchathani

E-mail Address : pornpan@sci.ubu.ac.th, pornpan_ubu@yahoo.com

Project Period : 1 July 2002 – 30 June 2004

Quantitative Structure-activity Relationship (QSAR) approaches have been applied to investigate the structural requirements of HIV-1 reverse transcriptase (RT) inhibitory activity of efavirenz derivatives active against wild type (WT) and mutant type (K103N) by mean of hologram quantitative structure-activity relationships (HQSAR), comparative molecular field analysis (CoMFA) and comparative similarity index analysis (CoMSIA). All derived models produce satisfactory predictivity and the quality of QSAR models constructed using all techniques are comparable. CoMFA model reveals the importance of steric and electrostatic interactions through contour maps. The resulting CoMSIA models enhance the understanding of steric, electrostatic, hydrophobic, electron donor and acceptor requirements for ligands binding to HIV-1 RT. The graphical results of HQSAR analysis display the key features contributing to inhibitory activities of compounds. The information obtained from HQSAR, CoMFA and CoMSIA models apparently reveals differentiating structural requirements between WT and K103N HIV-1 RT inhibition of these inhibitors. The suggestions obtained from the models not only highlight different characteristics for different types of wild type and mutant type HIV-1 RT, but also show good accordance with inhibitor-receptor complex derived by experimental data. Consequently, the results provide a beneficial guideline to design and predict novel compounds with enhanced WT and mutant HIV-1 RT inhibitory activities.

Keywords: QSAR, HQSAR, CoMFA, CoMSIA, HIV-1 RT inhibitors, Efavirenz

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : TRG4580072

ชื่อโครงการ : การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับกัมมันตภาพของโมเลกุลตัวยับยั้งเอนไซม์การถ่ายแบบ เอช ไอ วี-1 ในกลุ่มของสารอนุพันธ์ อีฟาเวเรนซ์ บนพื้นฐานของการจำลองโครงสร้างโดยคอมพิวเตอร์

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

E-mail Address : pornpan@sci.ubu.ac.th, pornpan_ubu@yahoo.com

ระยะเวลาโครงการ : 1 กรกฎาคม 2545 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน 2547

ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับกัมมันตภาพของกลุ่มสารอนุพันธ์อีฟา-เวเรนซ์ ที่แสดงกัมมันตภาพยับยั้งเอนไซม์การถ่ายแบบเอชไอวี-1 ชนิดดั้งเดิม (WT) และชนิดกลายพันธุ์ (K103N) โดยใช้วิธีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับกัมมันตภาพแบบไฮโลแกรม การวิเคราะห์เชิงเปรียบเทียบสนามโมเลกุลและการวิเคราะห์เชิงเปรียบเทียบดัชนีความเหมือนเชิงโมเลกุล ผลการศึกษาพบว่าแบบจำลองที่ได้จากการศึกษาทุกวิธีมีความสามารถในการทำนายเป็นที่น่าสนใจและคุณภาพของแบบจำลองที่ได้จากทุกวิธีมีประสิทธิภาพที่ใกล้เคียงกัน แผนภาพคอนทัวร์ที่ได้จากแบบจำลองวิธีวิเคราะห์เชิงเปรียบเทียบสนามโมเลกุลชี้ให้เห็นถึงความสำคัญของอันตรกิริยาสเตอริกของโมเลกุลที่มีต่อกัมมันตภาพ และผลจากแบบจำลองของการวิเคราะห์เชิงเปรียบเทียบดัชนีความเหมือนเชิงโมเลกุลให้ข้อมูลที่เพิ่มความเข้าใจในความต้องการทางสนามสเตอริก อีเล็กโตรสแตติกและไฮโดรโฟบิก รวมถึงอิทธิพลของการเกิดพันธะไฮโดรเจนของโมเลกุลที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ทางชีวภาพของสารประกอบที่ใช้ในการจับกับเอนไซม์การถ่ายแบบเอชไอวี-1 ขณะที่ผลของการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับกัมมันตภาพแบบไฮโลแกรมแสดงให้เห็นถึงองค์ประกอบสำคัญของโมเลกุลที่มีผลต่อกัมมันตภาพในการยับยั้ง โดยข้อมูลที่ได้จากทุกแบบจำลองชี้ให้เห็นอย่างเด่นชัดถึงความแตกต่างของโครงสร้างที่สำคัญของตัวยับยั้งที่ใช้ในการยับยั้งเอนไซม์การถ่ายแบบที่แตกต่างกัน นอกจากนี้แล้วผลการวิเคราะห์ที่ได้จากทุกวิธีสอดคล้องกันทั้งยังสอดคล้องกับข้อมูลจากการทดลองด้านการจับกันระหว่างสารยับยั้งและเอนไซม์ ซึ่งทำให้ได้ข้อมูลพื้นฐานที่เป็นประโยชน์ในการออกแบบสารยับยั้งตัวใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูงในการยับยั้งเอนไซม์การถ่ายแบบเอชไอวี-1 ทั้งชนิดดั้งเดิม (WT) และชนิดกลายพันธุ์ (K103N)

คำหลัก: QSAR, HQSAR, CoMFA, CoMSIA, HIV-1 RT inhibitors, Efavirenz