การศึกษา docking ของอนุพันธ์ธาลิไมด์ที่มีฤทธิ์เป็นสารยับยั้งเอนไซม์ HIV-1 reverse transcriptase

นางสาว กรกนก ศรีจันทร์
นางสาว กฤติกา แย้มพยนต์

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2551

Docking Study of Phthalimide Derivatives as HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors

MISS KORNKANOK SRICHUN
MISS KITTIKA YAMPAYON

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT
OF THE REQUIREMENT FOR
THE BACHELOR DEGREE OF SCIENCE IN PHARMACY
FACULTY OF PHARMACY
MAHIDOL UNIVERSITY

โครงการพิเศษ

เรื่อง การศึกษา docking ของอนุพันธ์ธาลิไมด์ที่มีฤทธิ์เป็นสารยับยั้งเอนไซม์

HIV-1 reverse transcriptase

.....

(นศภ. กรกนก ศรีจันทร์)

.....

(นศภ. กฤติกา แย้มพยนต์)

.....

(รศ.ดร. จิรภรณ์ อังวิทยาธร)

อาจารย์ที่ปรึกษา

เรื่อง การศึกษา docking ของอนุพันธ์ธาลิไมด์ ที่มีฤทธิ์เป็นสารยับยั้งเอนไซม์ HIV-1 reverse transcriptase

กรกนก ศรีจันทร์, กฤติกา แย้มพยนต์

อาจารย์ที่ปรึกษา: รศ.ดร. จิรภรณ์ อังวิทยาธร*

*ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ: non-nucleoside, ธาลิไมด์, HIV-1 reverse transcriptase

ในปัจจุบันมีการศึกษาค้นคว้ายาใหม่ในกลุ่ม non-nucleoside ที่มีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ HIV-1 reverse transcriptase เพื่อนำมาใช้ในการรักษาผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีหรือคนไข้โรคเอดส์เนื่องจากยาในกลุ่มดังกล่าวมักมีข้อจำกัดในการใช้อันเกิดจากเชื้อดื้อยา แต่กระบวนการสังเคราะห์และวิธีการทดสอบฤทธิ์มักสิ้นเปลืองเวลาและมีค่าใช้จ่ายสูง การทำนายฤทธิ์ของยาก่อนการสังเคราะห์หรือทดสอบฤทธิ์จริงในห้องทดลองจะช่วยลดค่าใช้จ่ายและระยะเวลาได้ โครงการวิจัยนี้ทำการศึกษายาในกลุ่ม non-nucleoside ซึ่งเป็นอนุพันธ์ธาลิไมด์จำนวน 39 อนุพันธ์ ด้วยวิธี docking โดยใช้โปรแกรม AutoDock 4.0 เพื่อศึกษาการจับกันระหว่างอนุพันธ์ธาลิไมด์กับเอนไซม์ HIV-1 reverse transcriptase โดยใช้ ligand-reverse transcriptase complex ทั้งหมด 5 pdb file ได้แก่ 1FK9, 1RT1, 1VRT, 1VRU และ 2BAN ผลการศึกษาพบว่าอนุพันธ์หมายเลข **15** สามารถจับได้ดีกับทั้ง 5 แมกโครโมเลกุล ซึ่งมีค่า binding energy เท่ากับ -9.11, -8.61, -8.65, -8.06 และ -8.96 kcal/mole ตามลำดับ และหาความสัมพันธ์ระหว่างค่าติดลบของ binding energy จากอนุพันธ์ธาลิไมด์จำนวน 20 อนุพันธ์ที่จับกับแมกโครโมเลกุลดังกล่าวกับฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ (log %inhibition) ได้ค่า r^2 เท่ากับ 0.4792, 0.6449, 0.5820, 0.2545 และ 0.5355 ตามลำดับ หลังจากนั้นได้ดัดแปลงโครงสร้างของอนุพันธ์หมายเลข **15** เพื่อให้สามารถจับกับเอนไซม์ได้ดียิ่งขึ้น และทำการ docking ซ้ำ พบว่าสารซึ่งได้ดัดแปลงโครงแล้วสามารถจับกับเอนไซม์ HIV-1 reverse transcriptase ได้ดีขึ้น

Docking Study of Phthalimide Derivatives as HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors

Kornkanok Srichun, Kittika Yampayon

Project advisor: Jiraporn Ungwitayatorn*

*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Key word: non-nucleoside, phthalimide, HIV-1 reverse transcriptase

Nowadays considerable attention has been focused on searching for new non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) used in HIV-1 infected and AIDS patients since the effectiveness of NNRTI is usually limited by the rapid emergence of the virus resistance. However, the synthesis and enzyme inhibitory activity test are time and cost consuming processes. Prediction of the inhibitory activity prior to the synthesis or activity test may decrease these drawbacks. In this study, 39 non-nucleoside derivatives in phthalimide series were subjected to docking simulation method using AutoDock 4.0 to investigate the binding interaction between phthalimide derivatives and HIV-1 reverse transcriptase. Five pdb files of ligand-reverse transcripatse complexes, i.e.1FK9, 1RT1, 1VRT, 1VRU and 2BAN were used. The docking results revealed that compound **15** was well docked to these 5 macromolecules with binding energy = -9.11, -8.61, -8.65, -8.06 and -8.96 kcal/mole, respectively. The relationship between negative value of binding energy of the 20 phthalimide derivatives with all macromolecules and inhibitory activity (log % inhibition) were correlated with r^2 = 0.4792, 0.6449, 0.5820, 0.2545 and 0.5355, respectively. Compound **15** was selected for structure modifications in order to improve binding and redocked to the corresponding macromolecules. The modified ligands showed tighter binding.