

กัณฑ์งานดัด โสตติพิชราสัย : ความสัมพันธ์เชิงปริมาณระหว่างโครงสร้างกับการออกฤทธิ์ของอนุพันธ์ phthalimidoalkyl ในการยับยั้งเอนไซม์ HIV-1 reverse transcriptase (QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF PHTHALIMIDOALKYL DERIVATIVES AS POTENTIAL HIV-1 REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS). คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : จิรภรณ์ อังวิทย์อักษร, Ph.D., สุภา ทารหนองบัว, Dr.rer.nat. 113 หน้า. ISBN 974-663-457-7

การหาโครงสร้างที่จำเป็นในการยับยั้งเอนไซม์ HIV-1 reverse transcriptase ของสารประกอบ non-nucleoside phthalimidoalkyl ทำการศึกษาโดยวิธีการหาความสัมพันธ์เชิงปริมาณระหว่างโครงสร้างกับการออกฤทธิ์แบบดั้งเดิมและแบบสามมิติ (classical และ 3D-QSAR) วิธี classical QSAR เป็นการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของคุณสมบัติเคมีเชิงฟิสิกส์ ได้แก่คุณสมบัติทาง electronic, lipophilic และ steric กับการออกฤทธิ์ของสารที่ได้ทำการสังเคราะห์มาก่อน โดยใช้การวิเคราะห์ความถดถอยเชิงเส้นหลายตัวแปร (MLR) วิธี 3D-QSAR เป็นการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างฤทธิ์ในการยับยั้งกับสนาม electrostatic และ steric ของโมเลกุลโดยการวิเคราะห์เปรียบเทียบสนามโมเลกุล (CoMFA) ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้กันอย่างกว้างขวาง การศึกษา docking เพื่อหาโครงสร้างโมเลกุลที่จับกับเอนไซม์ทำโดยใช้วิธี FlexiDock

Classical QSAR model ที่ดีที่สุด ได้ค่า multiple correlation coefficient (r) 0.974 โดย model นี้แสดงให้เห็นว่าฤทธิ์ในการยับยั้งมีความสัมพันธ์กับคุณสมบัติทาง electronic, lipophilic และ steric คุณสมบัติของ electronic ได้แก่ ประจุที่ตำแหน่งคาร์บอน 2 พลังงาน highest occupied molecular orbital (HOMO) และ dipole moment คุณสมบัติ steric ได้แก่ molecular volume (MV) และ คุณสมบัติ hydrophobic ได้แก่ logP CoMFA model ที่ดีที่สุดให้ค่า cross-validated $r^2 (q^2) = 0.646$ โดยได้รวมพลังงาน lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) ไว้ในตาราง QSAR ด้วย ผลที่ได้จาก CoMFA ได้นำมาใช้ทำนายฤทธิ์ของสารประกอบซึ่งไม่ได้รวมอยู่ในชุดข้อมูลที่ศึกษา ผลที่ได้จากการคำนวณ (ทำนาย) และจากการทดลองของฤทธิ์ในการยับยั้งมีความสัมพันธ์สอดคล้องกันเป็นอย่างดี ด้านการศึกษาถึงโครงสร้างของโมเลกุล phthalimidoalkyl ที่จับกับเอนไซม์ด้วยวิธี FlexiDock ให้ผลที่สอดคล้องกับ pharmacophore model ของ non-nucleoside inhibitor

4036963 PYPE/M : MAJOR : PHARMACEUTICAL CHEMISTRY ; M.Sc. IN
PHARMACY (PHARMACEUTICAL CHEMISTRY)

KEY WORDS : 3D-QSAR / CoMFA / QSAR / DOCKING / FlexiDock /
HIV-1 RT / NON-NUCLEOSIDE HIV-1 RT INHIBITORS /
PHTHALIMIDOALKYL DERIVATIVES

PATHANAKARN SOTHIPATCHARASAI : QUANTITATIVE
STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF PHTHALIMIDOALKYL
DERIVATIVES AS POTENTIAL HIV-1 REVERSE TRANSCRIPTASE
INHIBITORS. THESIS ADVISORS : JIRAPORN UNGWITAYATORN, Ph.D.,
SUPA HANNONGBUA, Dr.rer.nat. 113 P. ISBN 974-663-457-7

The classical and 3-dimensional quantitative structure-activity relationships (classical and 3D-QSAR) were used to investigate the structural requirements for HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activity of the non-nucleoside phthalimidoalkyl compounds. The classical QSAR was performed to correlate the physicochemical properties, i.e., electronic, lipophilic, and steric properties with the inhibitory activity of the synthesized compounds using multiple linear regression (MLR) analysis. Comparative molecular field analysis (CoMFA), one of the most widely used 3D-QSAR techniques was carried out to investigate the correlation between the inhibitory activity with both electrostatic and steric fields. A docking study of the bound conformations of the phthalimidoalkyl molecules was performed as well using FlexiDock option.

The best classical QSAR model was obtained with a multiple correlation coefficient of (r) 0.974. This model indicates that the inhibitory activity correlated to the electronic properties, i.e., partial atomic charge at C2, the highest occupied molecular orbital (HOMO), and the dipole moment. This activity also correlated to the steric property, i.e., molecular volume (MV) and the hydrophobic property, $\log P$. The best CoMFA model with cross-validated r^2 (q^2) = 0.646 was obtained by adding the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) energies to the QSAR table. The predictive utility of CoMFA was used to calculate activity of compounds not included in the training set. The calculated (predicted) and experimental inhibitory activities were well correlated. The study of bound conformations of phthalimidoalkyl ligands by FlexiDock agreed positively with the reported pharmacophore model of non-nucleoside inhibitors.