COMPUTATIONAL PREDICTION OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE 1 (HIV-1) PROTEASE INHIBITORS RESISTANCE USING ENZYME-LIGAND DOCKING TECHNIQUES

EKACHAI JENWITHEESUK

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY
(MEDICAL TECHNOLOGY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2004**

ISBN 974-04-4264-1
COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

การทำนายการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม protease inhibitors ของเชื้อเอชไอวี ด้วยวิธี enzyme-ligand docking (COMPUTATIONAL PREDICTION OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE 1 (HIV-1) PROTEASE INHIBITORS RESISTANCE USING ENZYME-LIGAND DOCKING TECHNIQUES)

เอกชัย เจนวิถีสุข 4436686 MTMT/D

ปร.ด. (เทคนิคการแพทย์)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: ปราณี ลี้ชนะชัย, ปร.ด., สุภา หารหนองบัว, ปร.ด., วีระพงศ์ ปรัชชญาสิทธิกุล, ปร.ด., วีระพงศ์ ลุลิตานนท์, ปร.ด., วสันต์ จันทราทิตย์, ปร.ด.

บทคัดย่อ

การทดสอบการดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีด้วยวิธีการตรวจจีโนทัยป์เป็นขั้นตอนที่สำคัญที่สามารถเพิ่มประสิทธิผลของการรักษา ผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตรใหม่โดยอาศัยข้อมูลจากการทดสอบการดื้อยา พบว่ามีปริมาณไวรัสเอชไอวีในร่างกายลดต่ำลงมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาสูตรใหม่โดยไม่ได้พิจารณาข้อมูลผลการทดสอบดังกล่าว การแปลผลการทดสอบการดื้อยาต้านไวรัสด้วยวิธีการตรวจจีโนทัยป์นั้นค่อนข้างยากและยังขาดความถูกต้องแม่นยำ เนื่องจากมีวิธีในการแปลผลหลายวิธี แต่ละวิธีมักจะให้ผลที่ขัดแย้งกัน

ผู้วิจัยได้ศึกษาข้อมูลผลการตรวจจีโนทัยป์และฟีโนทัยป์ของไวรัสเอชไอวีจำนวน 358 ตัวอย่างและได้นำข้อมูลดังกล่าวมาสร้างโครงสร้างสามมิติของเอนไซม์โปรติเอสที่มีการกลายพันธุ์ของกรดอะมิโนในตำแหน่งต่างๆ ผู้วิจัยได้ใช้เทคนิคดอกกิ้ง (docking) ร่วมกับการจำลองการเคลื่อนไหวของโมเลกุล (molecular dynamics simulations) เพื่อคำนวณค่าแรงยึดเกาะ (binding energy) ระหว่างโครงสร้างสามมิติของยาต้านไวรัสและเอนไซม์โปรติเอสที่มีการกลายพันธุ์ รวมทั้งได้เปรียบเทียบผลการทำนายที่ได้จากวิธีดังกล่าวกับผลที่ได้จากการทำนายด้วยวิธี rule-based และ support vector machine

ผลการศึกษาพบว่าการใช้เทคนิคดอกกิ้งร่วมกับการจำลองการเคลื่อนไหวของโมเลกุลมีความถูกต้อง 73% ผลการทำนายจากทั้งสามวิธีให้ผลที่ตรงกัน 72% นอกจากนี้ผู้วิจัยพบว่า เมื่อสรุปผลการทำนายการดื้อยาจากทั้งสามวิธีเข้าด้วยกันจะให้ผลที่มีความแม่นยำสูงที่สุดและยังทำให้การแปลผลการตรวจจีโนทัยป์ง่ายขึ้น ผู้แปลผลสามารถตัดสินได้ว่าไวรัสดื้อต่อยาต้านไวรัสตัวใดได้ง่ายกว่าการพิจารณาผลจากวิธีใดวิธีหนึ่งเพียงวิธีเดียว

117 หน้า ISBN 974-04-4264-1

COMPUTATIONAL PREDICTION OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE 1 (HIV-1) PROTEASE INHIBITORS RESISTANCE USING ENZYME-LIGAND DOCKING TECHNIQUES.

EKACHAI JENWITHEESUK 4436686 MTMT/D

Ph.D. (MEDICAL TECHNOLOGY)

THESIS ADVISOR: PRANEE LEECHANACHAI, Ph.D., SUPA HANNONGBUA, Ph.D., VIRAPONG PRACHAYASITTIKUL, Ph.D., VIRAPHONG LULITANOND, Ph.D. WASUN CHANTRATITA, Ph.D.

ABSTRACT

Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) genotypic susceptibility testing has become an important tool in improving the efficacy of antiretroviral therapies. In previous clinical trials on patients who failed to suppress viral replication, the accuracy of genotypic susceptibility testing was restricted by the genotypic interpretation algorithms. The objective of this research was to overcome this problem by improving the accuracy of HIV-1 genotypic susceptibility testing using docking with molecular dynamics (MD) and consensus interpretation techniques.

In this study, 358 HIV-1 protease sequences and their corresponding IC_{50} values for six drugs were retrieved from the Stanford HIV RT and protease database. The wild type protease crystal structures and the mutant sequences were used as the input to generate the mutant three-dimensional structures. Determination of mutant-inhibitor binding energy was carried out using docking with molecular dynamics (MD) technique. Prediction result was expressed as fold resistance of the calculated inhibitory constant (K_i) value. Samples with the calculated K_i equal to or higher than the cutoff were defined as having reduced susceptibility to drug. The same set of sequences was analyzed by the rule-based method provided at the Stanford HIV RT and protease database and the support vector machine method of Geno2Pheno interpretation systems. Consensus predictions were then generated for sequences for which all methods predicted the same result. Predictions that matched the results of phenotypic susceptibility test were classified as correct.

The docking with MD achieved 73% accuracy for six drugs with 72% concordance with the rule-based and the support vector machine methods. The consensus predictions had higher overall accuracies than any of the methods considered individually. This suggests that genotypic interpretations should not rely on a single interpretation system and that decisions about therapeutic regimens may be undertaken with higher confidence when consensus results are obtained.

KEY WORDS: HIV-1 PROTEASE / RESISTANT MUTATIONS / BINDING ENERGY / PROTEIN FLEXIBLE DOCKING / MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS /

117 P. ISBN 974-04-4264-1