โครงสร้างและพลวัตของเอชไอวี-1 อินทิเกรส: แบบจำลองเชิงโมเลกุลและการจำลองพลศาสตร์เชิงโมเลกุล

นางสาวอัจฉรา วิจิตรโกสุม

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต
สาขาวิชาเคมี ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-53-1050-6

STRUCTURE AND DYNAMIC OF HIV-1 INTEGRASE: MOLECULAR MODELING AND MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS

Miss Atchara Wijitkosoom

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Doctor of Philosophy in Chemistry

Department of Chemistry

Faculty of Science

Chulalongkorn University

Academic year 2004

ISBN 974-53-1050-6

Thesis Title	Structure and Dynamic of HIV-1 Integrase: Molecular Modeling and Molecular Dynamics Simulations
By	Miss Atchara Wijitkosoom
Filed of study	Chemistry
Thesis Advisor	Associate Professor Supot Hannongbua, Ph. D.
Thesis Co-advisor	Associate Professor Vudhichai Parasuk, Ph. D.
Thesis Co-advisor	Professor Thanh N. Truong, Ph. D.

Accepted by the Faculty of Science, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Doctor's Degree

..... Dean of the Faculty of Science

(Professor Piamsak Menasveta, Ph. D.)

THESIS COMMITTEE

..... Chairman

(Associate Professor Sirirat Kokpol, Ph. D.)

..... Thesis Advisor

(Associate Professor Supot Hannongbua, Ph. D.)

..... Thesis Co-advisor

(Associate Professor Vudhichai Parasuk, Ph. D.)

..... Thesis Co-advisor

(Professor Thanh N. Truong, Ph. D.)

..... Member

(Associate Professor Wasun Chantratitra, Ph. D.)

..... Member

(Assistant Professor Surapong Pinitglang, Ph. D.)

อัจฉรา วิจิตรโกสุม : โครงสร้างและพลวัตของเอชไอวี-1 อินทิเกรส: แบบจำลองเชิงโมเลกุลและการจำลองพลศาสตร์เชิงโมเลกุล. (STRUCTURE AND DYNAMIC OF HIV-1 INTEGRASE: MOLECULAR MODELING AND MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS) อ. ที่ปรึกษา : รศ. ดร. สุพจน์ หารหนองบัว, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ. ดร. วุฒิชัย พาราสุข, Professor Thanh N. Truong, 158 หน้า. ISBN 974-53-1050-6.

ได้สร้างแบบจำลองโครงสร้างที่สมบูรณ์ของเอชไอวี-1 อินทิเกรสซึ่งเป็นหนึ่งในเอนไซม์เป้าหมายสำหรับการออกแบบยาต้านเอดส์ โดยใช้ข้อมูลทางการทดลองของส่วนประกอบของเอนไซม์ ทั้งนี้ได้เลือกใช้โครงสร้างของเอนไซม์แบบสองโดเมน เพื่อให้ได้โครงสร้างสมบูรณ์ที่น่าเชื่อถือ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่บริเวณเชื่อมต่อระหว่างคอร์กับเอ็น-เทอร์มินัลโดเมน (คอร์-เอ็น) และคอร์กับซี-เทอร์มินัลโดเมน (คอร์-ซี) ในการศึกษานี้ได้คำนวณโดยใช้วิธีการจำลองพลศาสตร์เชิงโมเลกุชเป็นเวลาสองนาโนวินาที สำหรับโครงสร้างสมบูรณ์ของเอชไอวี-1 อินทิเกรสทั้งกรณีที่มีและไม่มีไอออนแมกนีเซียมในบริเวณเร่งของคาตาไลติกคอร์โดเมน นอกจากนี้ยังได้คำนวณสมบัติทางโครงสร้างและพลศาสตร์ของโครงสร้างหนึ่งโดเมน (คอร์) และ โครงสร้างสองโดเมน (คอร์-เอ็น และคอร์-ซี) เพื่อศึกษาอิทธิพลของปลายเทอร์มินัลที่มีต่อคาตาไลติกคอร์โดเมน ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าบริเวณที่หายไปจากการทดลองในโครงสร้างทุกแบบมีความยืดหยุ่นสูง และเมื่อเปรียบเทียบในระหว่างสามโดเมนพบว่า ซี-เทอร์มินัลโดเมนมีความยืดหยุ่นมากที่สุด ซึ่งความยืดหยุ่นที่สูงมากนี้ มีความเป็นไปได้ที่จะช่วยในกระบวนการเข้าจับของดีเอ็นเอในปฏิกิริยาอินทิเกรชัน นอกจากนี้ยังพบว่าไอออนโลหะมีอิทธิพลต่อการจัดตัวและคอนฟอร์เมชันของคีย์เรสิดิวในบริเวณเร่ง ซึ่งแสดงในรูปของการเปลี่ยนแปลงระยะทางและมุมระหว่างเรสิดิวบริเวณเร่งนั้นกับไอออนโลหะ นอกจากนี้ ยังได้สร้างแบบจำลองโครงสร้างสมบูรณ์แบบไดเมอร์และเตตราเมอร์ของเอชไอวี-1 อินทิเกรสที่จับกับดีเอ็นเอบนพื้นฐานของข้อมูลทางการทดลองที่มีอยู่

ภาควิชา.....เคมี.....ลายมือชื่อนิสิต.....

สาขาวิชา.....เคมี.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา.....2547.....ลายมือชื่ออาจารย์ทีปรึกษาร่วม.....

ลายมือชื่ออาจารย์ทีปรึกษาร่วม.....

4473850623 : MAJOR CHEMISTRY

KEY WORD: HIV-1 INTEGRASE / FULL-LENGTH / MOLECULAR DYNAMICS / STRUCTURE

ATCHARA WIJITKOSOOM : STRUCTURE AND DYNAMIC OF HIV-1 INTEGRASE: MOLECULAR MODELING AND MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. DR. SUPOT HANNONGBUA, THESIS COADVISOR : ASSOC. PROF. DR. VUDHICHAI PARASUK, PROFESSOR DR. THANH N. TRUONG, 158 pp. ISBN 974-53-1050-6.

The complete full-length structure of HIV-1 integrase, a promising target for the design of anti-AIDS drugs, was theoretically modeled from experimental data of its fragments. The two experimental structures of two-domain fragment were used to carefully build the reliable full-length structure, particularly the linkages between core and N-terminal domains (CORE-N), and core and C-terminal domains (CORE-C). 2-ns molecular dynamics simulations were performed for the full-length HIV-1 integrase model in two cases, namely with and without a Mg^{2+} ion in the active site of the catalytic core domain. The structural and dynamical properties of the one-domain fragment, CORE, and the two-domain fragments, CORE-N and CORE-C, were also calculated in order to investigate effect of the terminal end on the catalytic core domain. The results show high flexibility in the experimentally missing region of the HIV-1 structure in all cases. Among the three domains, the C-terminal has the largest flexibility. Such flexibility was supposed to facilitate in the DNA binding process during the integration reaction. The metal ion has significant effects on the orientation and conformation of key residues in the active site as indicated by substantial changes in the distances and angles between the residues and ion in the active site region. A dimer and tetramer full-length HIV-1 IN complexed with DNA was successfully modeled herein based on the available experimental data.

Department..... Chemistry..... Student's signature.....A. Wijitkosoom.....

Field of study.....Chemistry.....Advisor's signature.....S. Hannongbua.....

Academic year..... 2004 .....Co-advisor's signature.....Vudhichai Parasuk.....

Co-advisor's signature.....

ACKNOWLEDGEMENTS

First, all affections gratitude is acknowledged to Wijitkosoom family, my parents, Mr. Wirote and Mrs. Thatsanee for their understandings, supports and encouragements throughout my entire life, and my siblings, Mr. Wisit, Miss Saowanee and Miss Jadesadaporn for joining me during the entire student life.

This thesis was completely finished with the excellent helps from my thesis advisor, Assoc. Prof. Dr. Supot Hannongbua, who always gives me his guiding, advising and encouraging for all my graduate study in Japan, USA and Thailand. This is also to my co-advisor Assoc. Prof. Dr. Vudhichai Parasuk. I would like to thank Prof. Dr. Thanh N. Truong at the University of Utah, my thesis co-advisor for his suggestion and support during my stay in Utah. This is also to Assist. Prof. Dr. Thomas Cheatham for his kind AMBER assistance during my study in Utah. Thank Luca, Podtelezhnikov and their groups for providing the HIV-1 IN full-length models.

I would also like to express my special thanks to Assist. Prof. Dr. Somsak Tonmunphean for his understandings and supports in any situation. I gratefully acknowledge Assist. Prof. Dr. Pornthep Sompornpisut, my M. Sc. degree thesis advisor, who gives me the basic computer skill starting from zero. I am truly recognized Prof. Akira Miyamoto at Tohoku University, Japan for encouraging me to be stronger in doing research during my stay in Sendai, Japan. I am very appreciating to Assoc. Prof. Dr. Sirirat Kokpol, Assoc. Prof. Dr. Wasun Chantratitra and Assist. Prof. Dr. Surapong Pinitglang for their substantial advice as thesis committee.

I am gratefully thanks to Computational Chemistry Unit Cell (CCUC) at Department of Chemistry, Chulalongkorn University and the Center for High Performance Computing (CHPC) at the University of Utah for providing the computation time and all facilities.

Finally, this thesis was completely finished with the funding from the Royal Golden Jubilee (RGJ) Ph.D. program and the Thailand Research Fund (TRF) and Department of Chemistry, the University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA.

CONTENTS

Pages

Pages

Pages

Pages

LIST OF TABLES

LIST OF FIGURES

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF FIGURES (cont.)

Pages

NOTATION

		Section
CHAPTER 1		
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome	1.1.1
HIV-1	Human Immunodeficiency Virus type 1	1.1.1
MD	Molecular Dynamics	1.1.3
CDC	The Centers for Disease Control and Prevention	1.2.1
UNAIDS	The Jointed United Nations Programme on HIV/AIDS	1.2.2
WHO	World Health Organization	1.2.2
CD4	A large glycoprotein molecule on the surface of T lymphocyte.	1.2.3
CTL	Cytotoxic T-lymphocyte	1.2.3
NEUT AB	Neutralizing Antibody	1.2.3
HIV-2	Human Immunodeficiency Virus type 2	1.3.1
GAG	Group specific Antigen gene	1.3.2
POL	Polymerase	1.3.2
ENV	Envelope	1.3.2
MA	Matrix	1.3.2
CA	Capsid	1.3.2
NC	Nucleocapsid	1.3.2
RT	Reverse Transcriptase	1.3.2
PR	Protease	1.3.2
IN	Integrase	1.3.2
LTR	Long Terminal Repeat	1.3.2
SU	Surface	1.3.2

NOTATION (cont.)

		Section
TM	Transmembrane	1.3.2
RTI	Reverse Transcriptase Inhibitor	1.4.1
PI	Protease Inhibitor	1.4.1
FDA	The Food and Drug Administrator	1.4.1
NRTI	Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor	1.4.1
nNRTI	Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor	1.4.1
QSAR	Quantitative Structure Activity Relationship	1.4.2
COMFA	Comparative Molecular Field Analysis	1.4.2
COMSIA	Comparative Molecular Similarity Index Analysis	1.4.2
NMR	Nuclear Magnetic Resonance	1.5.2
HTH	Helix Turn Helix	1.5.2.1
SH3	Src Homology 3	1.5.2.3
ATT	Attachment sites	1.5.4
DNA	Deoxyribonucleic acid	1.6.1
RNA	Ribonucleic acid	1.6.1
A	Adenine	1.6.2
T	Thymine	1.6.2
C	Cytosine	1.6.2
G	Guanine	1.6.2
U	Uracil	1.6.2

NOTATION (cont.)

		Section
CHAPTER 2		
SCR	Structurally Conserved Region	2.1.1
AMBER	Assisted Model Building with Energy Refinement	2.2.1
PME	Particle Mesh Ewald	2.2.5
FFT	Fast Fourier Transform	2.2.5
CHAPTER 3		
CORE-N	Core domain connected to N-terminal domain (1K6Y)	3.1.1
CORE-C	Core domain connected to C-terminal domain (1EX4)	3.1.1
PDB	Protein Data Bank	3.1.1
RMSD	Root Mean Square Deviation	3.1.1.1.2
CORE	Core domain (1BL3)	3.1.1.1.2
CHAPS	3-[(3-chloramidopropyl)dimethylammonia]-1-propanesulfonate	3.1.1.2.2
CAC	cacodylate ion	3.1.1.2.2
CAS	s-(dimethylarsenic)-cysteine	3.1.1.2.2
CAF	s-dimethylarsinoyl-cysteine	3.1.1.2.2
TTA	tetraphenyl-arsonium	3.1.1.2.2
TTO	(3,4-dihydroxy-phenyl)-triphenyl-arsonium	3.1.1.2.2
FULL	Full-length HIV-1 IN	3.1.3.1
FULL+ION	Full-length HIV-1 IN with ion	3.1.3.1

NOTATION (cont.)

		Section
CHAPTER 4		
NTER	N-terminal domain (1WJC)	4.1.1
CTER	C-terminal domain (1IHV)	4.1.1