

Project Code: MRG5280040
Project Title: Design and Synthesis of Peptidomimetics as Potential Formyl Peptide Receptor Therapeutics.
Investigator: Dr. Chutima Jiarpinitnun
Department of Chemistry, Faculty of Science, Mahidol University.
E-mail Address: chutima.jia@mahidol.ac.th
Project Period: 2 years with extension
(25th March 2009 – 25th March 2011 with extension)

Abstract:

G-protein coupled receptors (GPCRs) control and regulate a variety of cellular and physiological processes as well as implicated in numerous diseases, thereby major targets of therapeutic agents. While the GPCR therapeutic developments have focused heavily on non-peptide-activated GPCRs, the effective therapeutics targeting peptide-activated GPCRs, which associated in many diseases, are longed for. The study was proposed to design and to develop non-natural peptide mimics or peptidomimetics that effectively binds to one of the peptide-activated GPCRs, named *N*-formyl peptide receptor (FPR). We focused on β -peptide as this class of peptidomimetic by mimicking the primary structure of the natural ligand, *N*-formyl-methionine-leucine-phenylalanine (fMLF). We synthesized β -peptide based peptidomimetics and investigated their ability to activate FPR through FPR-mediated transient elevation in the intracellular calcium ion concentration. In addition, the compounds were also tested for their ability to elicit FPR responses such as cell migration. We discovered the peptidomimetic FPR agonist and FPR antagonist. These peptidomimetics have potential to be drug leads, as they should resist to the degradation by cellular proteases and peptidases, thereby increase the bioavailability over the natural peptides, though the further experiments shall be conducted to confirm.

Keywords: G-protein coupled receptors (GPCRs), peptidomimetics, β -peptide

รหัสโครงการ: MRG5280040
ชื่อโครงการ: การออกแบบและสร้างสารประเภท Peptidomimetics เพื่อพัฒนาเป็นยา
รักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับ Formyl Peptide Receptor.
ชื่อนักวิจัย: ดร. ชุตินา เจียรพินิจนันท์
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
E-mail Address: chutima.jia@mahidol.ac.th
ระยะเวลา: 2 ปี และขยายเวลา
(25 มีนาคม 2552 – 25 มีนาคม 2554 และขยายเวลาถึง 30 ตุลาคม 2555)

บทคัดย่อ:

G-protein coupled receptors (GPCRs) โปรตีนทำหน้าที่ควบคุมกลไกการทำงานทางชีวภาพและกลไกการทำงานของร่างกายในหลายๆ ด้าน ดังนั้น โรคที่เกิดขึ้นหลายๆชนิด จึงเป็นผลมาจากการทำงานที่ผิดปกติของโปรตีนชนิดนี้ ด้วยเหตุนี้เอง G-protein coupled receptors (GPCRs) จึงนับว่าเป็นเป้าหมายหลักของอุตสาหกรรมยาในปัจจุบันที่จะพัฒนาหาสารที่สามารถควบคุมการทำงานของโปรตีนชนิดนี้ให้ได้ ซึ่งการพัฒนาที่เกี่ยวข้องกับ GPCRs โดยมากจะมุ่งไปที่ GPCRs ที่กระตุ้นโดยสารประกอบที่ไม่ใช่สารกลุ่มเปปไทด์ ส่วนกลุ่มโปรตีน GPCRs ที่ถูกกระตุ้นโดยสารกลุ่มเปปไทด์นั้นนับว่าเป็นกลุ่มใหญ่และมีส่วนสำคัญในการเกิดโรคต่างๆ อันหลากหลาย ดังนั้นสารที่มีความสามารถในการควบคุมโปรตีนในกลุ่มนี้จึงเป็นที่ต้องการยิ่ง ในงานวิจัยที่เสนอนี้มีจุดมุ่งหมายในการออกแบบและสังเคราะห์สารประเภท Peptidomimetics ซึ่งจะมีลักษณะทางโครงสร้างที่คล้ายคลึงกับสารประกอบเปปไทด์ที่มีความสามารถเกาะจับและกระตุ้นการทำงานของ โปรตีน GPCRs ได้อยู่แล้วในธรรมชาติ โปรตีนในกลุ่ม GPCRs ที่เลือกนำมาศึกษาวิจัยในโครงการนี้คือ N-formyl peptide receptor (FPR) โดยได้เริ่มศึกษาจากการออกแบบสารประกอบ β -peptide ที่มีลักษณะทางโครงสร้างคล้ายคลึงกับ the primary structure ของเปปไทด์ธรรมชาติที่สามารถจับและกระตุ้นการทำงานของ FPR ได้เป็นอย่างดี ซึ่งโครงสร้างของ the primary structure คือ N-formyl-methionine-leucine-phenylalanine (fMLF). สารประกอบ β -peptide ที่ออกแบบนี้ได้ถูกสังเคราะห์ขึ้นโดยอาศัยวิธี solid phase synthesis และถูกนำไปทดสอบความสามารถในการกระตุ้นการทำงานของ FPR โดยการวัดการเปลี่ยนแปลงของปริมาณแคลเซียมในเซลล์ ซึ่งเป็นกลไกทางชีวภาพภายในเซลล์ที่ควบคุมโดยการทำงานของ FPR นอกจากนี้แล้ว ยังได้ทดสอบการแสดงออกของเซลล์ที่ควบคุมโดยการทำงานของ FPR ด้วยเช่นกัน อาทิ เช่น การเคลื่อนที่ของเซลล์ที่ควบคุมโดยสารเคมี (chemotaxis) พบว่า สารประกอบ β -peptide นี้สามารถควบคุมการเคลื่อนที่ของเซลล์ได้โดยผ่านทาง การควบคุมของ FPR สารประกอบ β -peptide นับว่ามีศักยภาพสูงในการนำไปพัฒนาต่อเป็นยารักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับ FPR เนื่องจาก งานวิจัยที่ผ่านมา พบว่ามีความสามารถในการต้านการย่อยสลายโดยโปรตีนในเซลล์ได้ดีกว่าสารประกอบเปปไทด์ทั่วไป ดังนั้นจึงสามารถออกฤทธิ์ในการควบคุมได้นาน หากว่ายังต้องมีการนำไปพัฒนาต่อเพิ่มเติมในด้านนี้ต่อไปในอนาคต

Keywords: G-protein coupled receptors (GPCRs), peptidomimetics, β -peptide