

Abstract

Project Code: TRG5580009

Project Title: Antimicrobial and cytotoxic agents based on the cyclic cereulide and valinomycin architecture

Investigator: Dr. ARTHIT MAKARASEN

Chulabhorn Research Institute

Project period: July 2012-2014

E-mail Address: arthit@cri.or.th

Cyclic peptides with even number of alternating D- and L- amino acids can adopt flat, ring-shaped conformations in which the back bone amide functionalities are oriented perpendicular to the side chains and the plane of the ring structure. Under conditions that favor hydrogen bonding, such as adsorption onto lipid membranes, the cyclic peptides can stack to form hollow, β -sheet-like tubular structures that are open-ended, presenting the amino acid chains on the outside surface of the ensemble. Therefore, cyclic D,L- α -peptides may be able to selectively target and self-assemble in bacterial membrane and exert antibacterial activity by increasing the membrane permeability. Cereulide and valinomycin are both 36-membered cyclic depsipeptides with 12 stereogenic centers that have a very similar sequence in the structures. Both compounds are known as K^+ -ion selective ionophores and cause a potassium-dependent drop in the transmembrane potential of mitochondria arising from the uptake of a K^+ -ion charged ionophores complex. Cereulide and valinomycin may use the same functionalities as the cyclic D,L- α -peptides to form hollow and increasing the membrane permeability in the bacterial membrane. In the present of our project, we studies in the synthesis and cyclization of cyclic peptides with fully amide residue together with even number of alternating D- and L- amino acids and/or alternating DD- and LL- amino acid based on the cyclic cereulide and valinomycin architecture. All the desired products including with cereulide and valinomycin will study for the biological activities such as cytotoxic and antimicrobial actions. The activities for all derivative compounds may possess interesting biological properties.

Keywords: Cereulide, Valinomycin, antimicrobial, cyclic D,L- α -peptides, antibacterial activity, antifungal activity

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: TRG5580009

ชื่อโครงการ: การสังเคราะห์และศึกษาการออกฤทธิ์ทางชีวภาพของสารประกอบไซคลิกเปปไทด์ โดยใช้ลักษณะทางโครงสร้างของ cereulide และ valinomycin

ชื่อนักวิจัย: ดร. อาทิตย์ มกรเสน

สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์

E-mail Address: arthit@cri.or.th

ระยะเวลาโครงการ: กรกฎาคม 2555-2557

ไซคลิกเปปไทด์ซึ่งประกอบด้วยกรดอะมิโนชนิด D และ L เรียงสลับกันเป็นจำนวนคู่ นั้นสามารถวางตัวอยู่ในแนวระนาบและเกิดการเชื่อมต่อนะหว่างโมเลกุล โดยการใช้พันธะไฮโดรเจนของเอไมด์ฟังก์ชันระหว่างโมเลกุล ทำให้สามารถที่จะซึมผ่านเข้าสู่ผนังเซลล์ที่ประกอบด้วยชั้นไขมันได้ ดังนั้นสารประกอบไซคลิกเปปไทด์ชนิดนี้ จึงสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์แบคทีเรียได้ สำหรับสารประกอบ cereulide และ valinomycin ซึ่งประกอบด้วยกรดอะมิโน 2 ชนิดและมีลักษณะโครงสร้างที่เป็นวงเหมือนกัน แต่มีความแตกต่างกันในชนิดของกรดอะมิโนในโมเลกุล โดยสารประกอบทั้ง 2 ชนิดนี้ สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ K^+ ไอออนได้ ซึ่งมีผลทำให้เกิดการซึมผ่านของไอออนออกจากเซลล์ได้ ดังนั้นลักษณะทางโครงสร้างของสารประกอบทั้ง 2 ชนิด คือ ไซคลิกเปปไทด์และ สารประกอบ cereulide และ valinomycin จึงเป็นที่น่าสนใจในการศึกษา โดยจะทำการสังเคราะห์สารประกอบไซคลิกเปปไทด์ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโนชนิด D และ L เรียงสลับกันเป็นจำนวนคู่ให้มีลำดับของกรดอะมิโน เหมือนกันกับสารประกอบ cereulide และ valinomycin รวมทั้ง สังเคราะห์สารประกอบ cereulide และ valinomycin ชนิดที่ประกอบด้วยพันธะ amide ทั้งหมด แล้วนำสารประกอบเหล่านี้ ไปทำการศึกษาลักษณะการออกฤทธิ์ทางชีวภาพ เพื่อประเมินถึงผลต่อโครงสร้างที่มีต่อการออกฤทธิ์ทางชีวภาพต่อไป

คำหลัก: Cereulide, Valinomycin, antimicrobial, cyclic D,L- α -peptides, antibacterial activity, antifungal activity