

## บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: DPG5780002

ชื่อโครงการ: พิโรลิดินิลเพปไทด์นิวคลีอิกแอซิดที่มีคอนฟอร์เมชันถูกจำกัด: หน้าที่ใหม่และการประยุกต์ใช้

ชื่อนักวิจัย: ธีรยุทธ วิไลวัลย์และคณะ

E-mail address: vtirayut@chula.ac.th

ระยะเวลาของโครงการ: 3 ปี (17 มีนาคม 2559 ถึงวันที่ 16 มีนาคม 2560 ขยายเวลาถึง 16 กันยายน 2560)

เพปไทด์นิวคลีอิกแอซิดหรือพีเอ็นเอเป็นสารสังเคราะห์เลียนแบบดีเอ็นเอที่มีโครงหลักคล้ายเพปไทด์ซึ่งมีความเป็นกลางทางไฟฟ้า และสามารถจับยึดกับดีเอ็นเอและอาร์เอ็นเอเป้าหมายได้อย่างจำเพาะเจาะจงตามกฎการเข้าคู่เบสของวัตสัน-คริก จากความสำเร็จที่ผ่านมาในการพัฒนาเพปไทด์นิวคลีอิกแอซิดชนิดใหม่ที่มีคอนฟอร์เมชันที่ถูกจำกัดโดยมีโครงหลักเป็นแอลฟาและเบต้าอะมิโนแอซิดเรียงสลับกันที่ได้มาจากโพรลีนและกรดเบต้าอะมิโนที่เป็นวงแหวน เช่น acpcPNA, acbcPNA และ epi-acpcPNA งานวิจัยนี้จะมุ่งเน้นไปที่การขยายขอบเขตของสมบัติหน้าที่และการประยุกต์ใช้งานของพีเอ็นเอระบบใหม่ในกลุ่มนี้ออกไปอีก โดยได้มีการออกแบบ สังเคราะห์ และศึกษาสมบัติการเข้าคู่เบสของพิโรลิดินิลพีเอ็นเอระบบใหม่ มีการเพิ่มเติมหน้าที่และสมบัติใหม่เข้าไปในพิโรลิดินิลพีเอ็นเอโดยการดัดแปรเชิงเคมีด้วยเบสที่ไม่พบในธรรมชาติ สีย้อมเรืองแสงฉลากที่ตอบสนองกับเคมีไฟฟ้า และหมู่ที่ว่องไวต่อปฏิกิริยา และนำพิโรลิดินิลพีเอ็นเอเหล่านี้ไปพัฒนาระบบตรวจสอบลำดับเบสของดีเอ็นเอและอาร์เอ็นเอด้วยเทคนิคเชิงแสงหรือเคมีไฟฟ้า ร่วมกับการขยายสัญญาณทั้งแบบที่ใช้เอนไซม์และไม่ใช้เอนไซม์เช่น ปฏิกิริยาที่ถูกเร่งด้วยดีเอ็นเอเทมเพลต การใช้พอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ และวัสดุนาโน ในรูปแบบที่ใช้งานได้ง่าย ตลอดจนการนำไปประยุกต์ใช้ในวัตถุประสงค์ทางการแพทย์ อาหารและการเกษตร นอกจากนี้ยังได้มีการพัฒนาระบบทำดีเอ็นเอให้บริสุทธิ์โดยใช้พิโรลิดินิลพีเอ็นเอที่ตรึงบนอนุภาคแม่เหล็กขนาดนาโน รวมถึงการศึกษาปัจจัยเชิงโครงสร้างที่ส่งผลต่อการจับยึดที่เป็นลักษณะเฉพาะของพิโรลิดินิลพีเอ็นเอโดยใช้การคำนวณทางทฤษฎีประกอบกับผลการทดลอง งานวิจัยนี้อาศัยพิโรลิดินิลพีเอ็นเอเป็นจุดสนใจร่วมในการดัดแปรที่ที่มีความเชี่ยวชาญจากหลายสาขาได้แก่ เคมีอินทรีย์สังเคราะห์ เคมีวิเคราะห์ เคมีพอลิเมอร์ นาโนเทคโนโลยี ชีววิทยาโมเลกุล เคมีคำนวณ และการเชื่อมโยงระหว่างเคมีกับชีววิทยามาทำงานร่วมกัน ผลผลิตที่ได้คือผลงานตีพิมพ์มากกว่า 20 เรื่องในวารสารวิชาการระดับนานาชาติที่มีคุณภาพสูง โดยบางวารสารจัดอยู่ในระดับแนวหน้า นอกจากนี้ยังได้มีส่วนในการสร้างบุคลากรด้านวิจัยซึ่งรวมถึงนักวิจัย 20 คนและนักศึกษาระดับปริญญาโท-เอกอย่างน้อย 20 คน จาก 7 สถาบัน และเครือข่ายงานวิจัยที่ยั่งยืนทั้งในระดับชาติและนานาชาติ

คำสำคัญ: DNA; PNA; fluorescence; genotyping; diagnostic; functional probes

## Abstract

**Project Code :** DPG5780002

**Project Title :** Conformationally constrained pyrrolidinyl peptide nucleic acids: New functions and applications

**Investigators :** Tirayut Vilaivan and co-workers

**E-mail Address :** vtirayut@chula.ac.th

**Project Period :** 3 years (17 March 2014 - 16 March 2017 extended to 16 September 2017)

Peptide nucleic acid or PNA is a type of DNA mimic with electrostatically neutral peptide-like backbone that can bind strongly and specifically to DNA and RNA targets following Watson-Crick base pairing rules. Based on our previous success in developing a new class of conformationally-constrained peptide nucleic acid bearing alternating  $\alpha/\beta$ -peptide backbone derived from proline and cyclic  $\beta$ -amino acids such as acpcPNA, acbcPNA and *epi*-acpcPNA, this research aims to expand this capability and applications of these new PNA systems further. New pyrrolidinyl PNA with have been designed, synthesized and evaluated for base pairing properties. New functions and properties have been incorporated into pyrrolidinyl PNA by chemical modification with unnatural bases, fluorescence dyes, electroactive labels and chemically reactive groups. New optical and electrochemical methods for DNA/RNA sequence determination using pyrrolidinyl PNA as the sensing element in combination with enzyme- and non-enzyme-based signal amplification technologies such as DNA-templated reactions, hydrophilic polymers, and nanomaterials in a simple-to-use platforms have been investigated together with their applications in medical and/or food/agricultural sciences. A DNA purification system based on pyrrolidinyl PNA probes immobilized onto magnetic nanoparticles has also be developed. In addition, structural basis of many unusual properties of pyrrolidinyl PNA was be investigated using combined experimental and theoretical approaches. The research, with our unique pyrrolidinyl PNA as a common focal point, has put together expertises from several research areas including organic synthesis, analytical chemistry, polymer chemistry, nanotechnology, computational chemistry as well as the interface between chemistry and biology. This resulted in more than 20 publications in high quality international journals, some of which are among the top tier ranks. In addition, high quality research personnel including 20 researchers and at least 20 graduate students from 7 institutions and a long-lasting research network at national and international levels.

**Keywords:** DNA; PNA; fluorescence; genotyping; diagnostic; functional probes