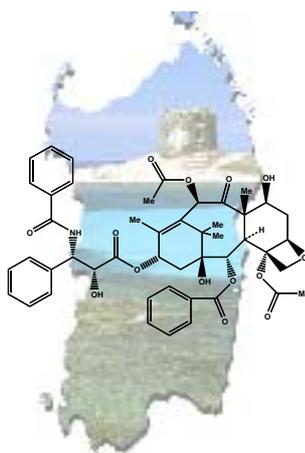




# SardiniaChem2004

GIORNATA DI STUDIO DEDICATA ALLA CHIMICA ORGANICA  
DELLE MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE

31 Maggio 2004, Aula Magna della Facoltà di Scienze - Sassari



## COMITATO ORGANIZZATORE:

Giampaolo Giacomelli, *Univ. Sassari*; Giovanna Delogu *CNR Sassari*;  
Salvatore Cabiddu, *Univ. Cagliari*; PierPaolo Piras, *Univ. Cagliari*

## HANNO CONTRIBUITO ALLA REALIZZAZIONE DEL CONVEGNO:

*UNIVERSITA' di Sassari-Dipartimento di Chimica; CNR-Istituto di Chimica Biomolecolare, sez. Sassari; UNIVERSITA' di Cagliari; AGILENT TECHNOLOGIES, ITALIA, S.p.A. - Agenzia Sardegna; DEPECO s.r.l.; Apparecchiature Scientifiche; DIAGEN s.a.s.; JASCO s.r.l.; SIGMA-ALDRICH s.r.l.*

**DINAMICA MOLECOLARE ED NMR IN SOLUZIONE.  
STUDIO DELL'EQUILIBRIO DI ISOMERIZZAZIONE *CIS-TRANS* DEL LEGAME  
AMMIDICO TYR-PRO IN PEPTIDI A CATENA CORTA**

E. Fenude<sup>1</sup>, M. Fais<sup>2</sup>, M. Muroi<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Istituto di Chimica Biomolecolare-CNR Sezione di Sassari

Trav. La Crucca 3, Reg. Balduca 07040 Li Punti Sassari

Tel. +39 079 3961033 Fax +39 079 3961036 [E.Fenude@icb.cnr.it](mailto:E.Fenude@icb.cnr.it)

<sup>2</sup> Dipartimento di Chimica Università di Sassari, via Vienna 2 07100 Sassari

Data la loro flessibilità le catene peptidiche possono esistere in numerose conformazioni a bassa energia, per cui l'identificazione della conformazione bioattiva diventa difficile. L'attività biologica dei peptidi è conseguenza dell'esistenza di un unico conformero, che si lega al recettore intracellulare.

La relazione struttura-attività dei peptidi lineari in soluzione è dominata dagli effetti conformazionali a causa della grande flessibilità della catena peptidica. Studi strutturali allo stato solido sono di utilità limitata poiché la conformazione è fortemente influenzata dalle forze di reticolo. Lo studio in soluzione è da preferire poiché permette di confrontare informazioni ottenute da esperimenti di spettroscopia NMR e calcoli teorici (dinamica e simulazione molecolare e calcoli di energia). Lo studio conformazionale di queste molecole comporta due problemi fondamentali:

- in soluzione, una molecola flessibile non assume una conformazione con energia minima ma è caratterizzata da una miscela complessa di conformazioni quasi isoenergetiche nella scala dei tempi NMR.
- l'intorno in cui avvengono le interazioni biologiche influenza gli equilibri conformazionali e le sue caratteristiche sono estremamente difficili da riprodurre negli studi in soluzione.

In letteratura sono riportati alcuni esempi come la morficcina (H-Tyr-Pro-Phe-Pro-NH<sub>2</sub>) e le endomorfine (endomorfina 1 (H-Tyr-Pro-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>) e endomorfina 2 (H-Tyr-Pro-Phe-NH<sub>2</sub>)] che sono peptidi oppioidi agonisti con alta selettività per il recettore  $\mu$ .

Questi peptidi, analogamente alle esorfine derivanti da proteine alimentari, contengono un residuo di prolina in posizione 2 della sequenza peptidica da cui deriva la possibilità di isomerizzazione *cis-trans* al legame peptidico Tyr<sup>1</sup>-Pro<sup>2</sup>. Dall'analisi strutturale dei peptidi

riportati come esempio si evince che l'equilibrio degli isomeri *cis-trans* del legame Tyr<sup>1</sup>-Pro<sup>2</sup> è determinante sia per l'attività biologica sia per la selettività per il tipo di recettore.

Svariate esorfine isolate dalle proteine del latte e dei suoi derivati possiedono la caratteristica di avere, intercalato ai diversi amminoacidi un residuo di prolina che è determinante per mantenere l'orientazione dei due amminoacidi aromatici e impone quindi dei vincoli alla libertà conformazionale della catena peptidica principale che possono essere sfruttati per l'analisi conformazionale in soluzione.

Nella presente comunicazione verranno illustrati i risultati ottenuti dall'analisi conformazionale di peptidi bioattivi del tipo:

Tyr-Pro

Tyr-Pro-Phe

Tyr-Pro-Phe-Pro      βCM4      Tyr-Pro-Phe-Pro-NH<sub>2</sub>      βCM4 ammide

Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly      βCM5

Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile      βCM7

Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile-Pro      βCM8

Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile-Pro-Asn-Ser-Leu      βCM11

Lo studio conformazionale di questi composti viene eseguito mediante studi di Dinamica Stocastica utilizzando come restrizioni conformazionali, dove è possibile, misure ottenute dalla spettroscopia NMR in soluzione.

### **Bibliografia**

1. M.Keller, C. Boissard, L.Patiny, Nga N.Chung, C.Lemieux, M. Mutter and P.H. Schiller, *J.Med.Chem.*, **2001**, *44*, 3896-3903.
2. Y. In, K. Minora, H. Ohishi, H. Minakata, M. Kamigauchi, M. Sugiura, T.Ishida, J. Peptidi Res. **2001**, *58*, 399-412
3. B. Leitgeb, F. Otvos, G.Toth, *Biopolymers* **2003**, *68*, 497-511