

MODELLI SINTETICI DI “CHANNELS” TRANSMEMBRANA: SINTESI E STRUTTURA MOLECOLARE DI OLIGOPEPTIDI D,L-ALTERNATI LINEARI E CICLICI

E.Fenude

Istituto per l'Applicazione delle Tecniche Chimiche Avanzate ai Problemi Agrobiologici-CNR
via Vienna 2 07100 SASSARI. Istituto associato all'Istituto Nazionale per la Chimica dei Sistemi
Biologici del CNR

La membrana della cellula contiene sistemi specifici per il trasporto (passivo o attivo) di ioni tra il citoplasma e l'esterno della cellula. Per piccole molecole di trasporto come la valinomicina e la gramicidina A è possibile capire la funzione di trasporto sulla base della loro struttura molecolare. L'incorporazione di analoghi peptidi sintetici aventi struttura esattamente nota in membrane lipidiche doppio strato offre la possibilità di studiare in dettaglio le proprietà cinetiche dei sistemi di trasporto biologici. Questa strategia oltre a mimare i “channels” biologici permette di ottenere sistemi di trasporto specifici per la separazione selettiva di ioni e piccole molecole attraverso membrane (naturali o sintetiche). Gli oligopeptidi D,L-alternati, infatti, assumono una conformazione ad elica stabilizzata dalla formazione di legami a H e dalle interazioni idrofobiche tra le catene laterali, il cui diametro varia in funzione di diversi fattori. Utilizzando la gramicidina A, la gramicidina S e la valinomicina come esempio di ionofori naturali abbiamo sintetizzato nuovi analoghi peptidici e studiato la variazione di conformazione in funzione (a) della catena laterale del residuo di amminoacido e (b) della configurazione del residuo di amminoacido. Dei peptidi sintetizzati sono stati inoltre preparati gli omologhi ciclici imponendo così una restrizione conformazionale totale. Sulla base di calcoli teorici presenti in letteratura si è visto che i peptidi ciclici costituiti da residui D ed L in sequenza alternata assumono una conformazione che permette loro di aggregarsi per mezzo di interazioni intermolecolari a formare macrostrutture tubolari adatte

al trasporto di ioni o piccole molecole attraverso le membrane lipidiche. Una delle caratteristiche uniche di questi sistemi è che il diametro interno della struttura tubolare, responsabile della selettività del sistema di trasporto, può essere modulato semplicemente variando la lunghezza del peptide.

1) Sintesi e studio conformazionale di peptidi D,L-alternati lineari.

In questo lavoro verranno riportati la strategia di sintesi ed il comportamento conformazionale di una serie di D,L-oligonorleucine contenenti alcuni residui di leucina in posizioni predeterminate. Particolare attenzione verrà posta nella descrizione di due distinte strutture ad elica formate da questi peptidi in soluzione come emerge dall'analisi dei dati NMR

Lo studio conformazionale di questi composti ha lo scopo di individuare sistemi conduttori di ioni, "Channels", in cui il diametro interno della conformazione tubolare varia in funzione della catena laterale dell'amminoacido.

2) Sintesi, analisi conformazionale e relazione struttura-attività di oligopeptidi ciclici

In questo lavoro verranno esposti i risultati degli studi conformazionali eseguiti su alcuni composti significativi. L'analisi conformazionale degli omologhi sintetici sia in soluzione che allo stato solido tende a capire l'origine dell'attività biologica ed a stabilire la connessione tra questa e la struttura primaria (sequenza dei residui) e secondaria (conformazione).

Bibliografia

1. De Santis, P.; Morosetti, S.; Rizzo, R. (1974) *Macromolecules* **7**, 52-58.
2. Fenude-Schoch, E.; Römer, D.U.; Lorenzi, G.P. (1993), *Int.J. Pept. Protein Res.* **44**, 10-18.
3. X. Sun, G.P. Lorenzi, *Helv. Chim. Acta* (1994), 77, 1520
4. M. Reza Ghadiri, J. R. Granja, L. K. Buehler, *Nature*, (1994), 369, 301