

SINTESI ED ANALISI CONFORMAZIONALE DI ALCUNI ANALOGHI DELLA LEU- E MET-ENCEFALINA

Fenude Emma, Finà Clara , Carta Paola

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.

L'encefalina endogena è un pentapeptide che funziona come analgesico naturale con attività simile agli oppioidi, ed è stato localizzato nelle cellule neuroniche come Leu-encefalina e Met-encefalina in diverse proporzioni in funzione della specie considerata [1]. Dal punto di vista farmacologico l'encefalina endogena è molto simile alla morfina, ma l'estrema flessibilità della catena peptidica, se paragonata con la conformazione rigida della morfina e di altri oppiacei, complica notevolmente le possibili correlazioni struttura-attività. Diverse analisi sperimentali e teoriche hanno mostrato che la Leu-encefalina può adottare diverse conformazioni; questo dovrebbe spiegare il fatto che la molecola viene riconosciuta da siti recettori μ e δ . Diversi analoghi della Leu-encefalina μ e δ -specifici sono stati ottenuti con l'introduzione di costrizioni conformazionali [2] ma ogni tentativo di correlare una delle possibili conformazioni della Leu-encefalina con la conformazione rigida della morfina è, fino ad oggi, fallito. Il nostro gruppo di ricerca ha recentemente sintetizzato [3], oltre alla Leu-encefalina e Met-encefalina, anche i loro omologhi contenenti un residuo di norleucina in sostituzione della metionina e un residuo di isoleucina in sostituzione della leucina oltre a tutti gli analoghi aventi un residuo a configurazione D.

H-L-Tyr-Gly-Gly-L-Phe-L-Met-OH

H-L(D)-Tyr-Gly-Gly-L(D)-Phe-L(D)-Met-OH

H-L-Tyr-Gly-Gly-L-Phe-L-Leu-OH	H-L(D)-Tyr-Gly-Gly-L(D)-Phe-L(D)-Leu-OH
H-L(D)-Tyr-Gly-Gly-L(D)-Phe-L(D)-Nle-OH	H-L(D)-Tyr-Gly-Gly-L(D)-Phe-L(D)-Ile-OH
H-L(D)-Tyr-Gly-Gly-L(D)-Phe-L(D)-Nva-OH	H-L(D)-Tyr-Gly-Gly-L(D)-Phe-L(D)-Val-OH

Dai risultati ottenuti possiamo valutare qual' è per ogni prodotto la conformazione che determina la sua attività biologica. Il lavoro è proseguito con l'obiettivo di ottenere omologhi delle encefaline endogene in cui la conformazione bioattiva viene bloccata da una restrizione conformazionale sulla catena peptidica principale. Nel poster verranno presentate le caratteristiche conformazionali dei seguenti composti:

Tyr-Pro-Phe-Leu; Tyr-Pro-Phe-Met; Tyr-Pro-Phe-Nle; Tyr-Pro-Phe-Ile

in cui i residui Gly-Gly della molecola di encefalina sono stati sostituiti con un residuo di prolina.

Bibliografia

- [1] Huges, J. Smith, T.W.; Kosterlitz, H.W.; Fothergill, L.A.; Morgan, B.A.; *Nature* **1975** 258, 577.
- [2] Schiller, P.W.; in *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*; Udenfried, S.; Meienhofer, J.; Eds.; Academic Press, Orlando, FL, **1990**; Vol.6 pp. 219-268.
- [3] Fenude, E.; Casalone, G.; *Acta Cryst. Section C* **1996** 52, 973-978.