Peptido artifizialen sintesi asimetrikoa

Jesus Mari Aizpurua / Mikel Oiarbide

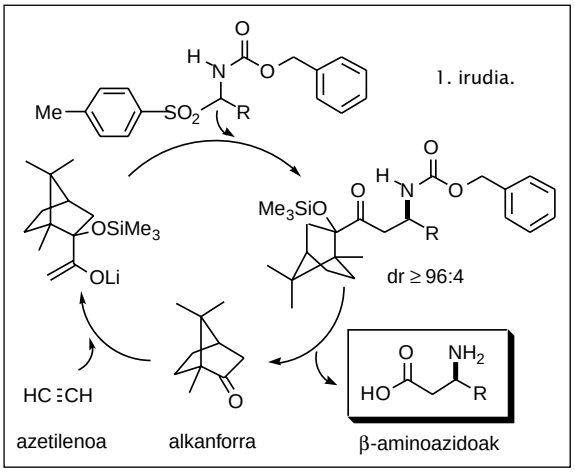
Kimikoki kateatutako α-aminoazidoz ($HO_2CCH(R)-NH_2$) osaturiko molekulak dira peptidoak, izaki bizidunengan gertatzen diren prozesu biokimiko gehienak erregulatzen dituztenak, hain zuzen ere. Gaur egun, gaixotasun askotan parte hartzen duten peptidoen egiturak ezagutzen dira, baina, zoritxarrez, peptido natural gehienak ezin dira zuzenean sendagai modura erabili, gorputzeko organoen arteko mintz-hesiak zeharkatzeko gai ez direlako edota gure proteasa entzimek ezabatu egiten dituztelako. Horregatik, azken hamarkadan "peptidomimetikoak" deritzen peptido antzeko molekula artifizialak bereziki aztertzen ari dira sendagai berriak egiteko.

Proiektuaren helburu nagusiak hauek dira:

a) β-aminoazidoz ($HO_2CCH_2CH(R)-NH_2$) osaturiko β-peptidomimetikoak sintetizatzeko bide orokorrak garatzea,
b) beren egiturak aztertzea eta
c) beren jarduera biologikoa finkatzea.

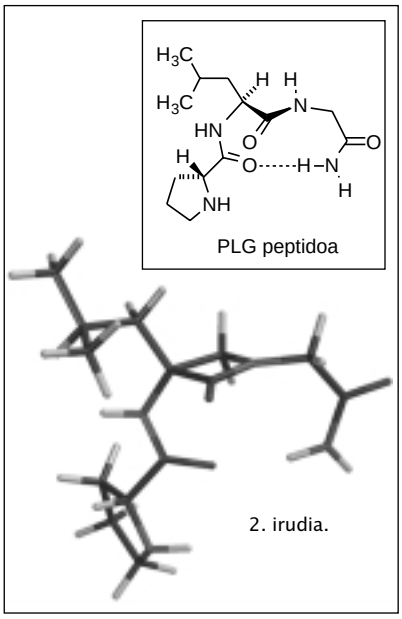
β-peptidomimetikoak prestatzeko, halaber, bi bide jarraitzen ditugu: a) sintesi asimetriko totala eta b) β-laktamen alkilazio estereoselektiboa.

Lehenengo bidearen ildotik, arestian deskribatu dugu alkanforra eta azetilenoa bezain lehengai merkeak erabiliz, β-aminoazido enantiopuruak nola prestatzen diren.[1] Erreakzio hau, gainera, orokorra da eta erabilitako erreaktibo bat aldatuz, β-aminoazidoen ordez β-hidroxiazidoak ($HO_2CCH_2CH(R)-OH$) prestatzeko ere baliagarria da[2] (1. irudia).



1. irudia.

Bigarren bidea jorratzeko, β-laktamak[3] erabili ohi ditugu; hots, β-aminoazidoen deribatu ziklikoak. β-laktamen peptidomimetikoak gure laborategian prestatu dira lehenengo aldiz,[4] eta une honetan, sintetizatu berria dugu nerbio-sistema zentralean eragina duen PLG (Prolina-Leuzina-Glizina) tripeptidoaren peptidomimetiko β-laktamikoa (2. irudia).



2. irudia.

Zenbait peptidomimetiko prestatu eta gero, X-izpien difraktometriaz Suitzako ETH institutuan lehenik eta Donostiako Kimika Fakultateko Erresonantzia Magnetiko Nuklearreko Zerbitzuan (NMR) ondoren aztertzen dira. Azterketa hauei esker, peptidomimetikoek egoera solidoan eta disoluzioan dituzten egiturak ateratzen dira eta, ondorioz, entzima edo errezeptore jakinekin elkarrekintza egokiak izan ditzaketeen ala ez finkatzen da. Azkenik, entsegu biokimikoak eginez, jarduera biologikoa entzimekin edo izaki bizidunekin egiaztatzen da.

Proiektuaren izenburua:
Sintesi asimetrikoa: β-peptidoak.

Helburua:
β-aminoazido eta β-peptido berrien sintesia, egitura-azterketa eta jarduera biologikoaren egiaztapena.

Finantziazioa:
Europako Batasuna, Eusko Jaurlaritza, CICYT, Gipuzkoako Foru Aldundia, Euskal Herriko Unibertsitatea.

Zuzendariak:
Claudio Palomo, Jesus Mari Aizpurua.

Ikerketa-taldea:
Irakasleak: Claudio Palomo, Jesus Mari Aizpurua, Mikel Oiarbide, Iñaki Ganboa, Enrique Gomez-Bengoa.
Bekadun-doktoreak: Antonia Mielgo, Rosa Lopez.
Bekadun-doktoregaiak: Ibon Odriozola, Aitor Landa, Aitor Esnal, Ana Benito, Iraida Loinaz, Lourdes Cuerdo, Maria Concepcion Gonzalez, Flavia Augusta Dias.

Departamentua:
Kimika Organikoa Saila.

Zentroa:
Donostiako Kimika Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea.

[1] C. Palomo, M. Oiarbide, M. C. Gonzalez-Rego, A. K. Sharma, J.M. Garcia, A. Gonzalez, C. Landa, A. Linden. *Angew. Chem Int.* Ed. Engl., 2000, 39, 1063.

[2] C. Palomo, A. Gonzalez, J.M. Garcia, C. Landa, M. Oiarbide, S. Rodriguez, A. Linden. *Angew. Chem Int.* Engl., 1998, 37, 180.

[3] C. Palomo, J.M. Aizpurua, M. Legido, R. Galarza, P.M. Deya, J. Dunogues, J.P. Picard, A. Ricci, G. Seconi. *Angew. Chem Int. Ed.* Engl., 1996, 35, 1239.

[4] C. Palomo, J.M. Aizpurua, A. Benito, R. Galarza, U.A. Khamrai, J. Vazquez, B. de Pascual-Teresa, P.M. Nieto, A. Linden. *Angew. Chem Int. Ed.* Engl., 1999, 38, 3056.